Chimio-embolisation intra-artérielle des hépatocarcinomes. Comparaison des techniques, lipiodolée classique et par billes chargées.

N KOUAME, P LARROCHE, T HEBERT, M NONENT
Service de Radiologie et Imagerie Médicale,
Hôpital de la Cavale Blanche, CHU Brest

Journées Françaises de Radiologie, 2008

Conflit d’intérêt

- Les auteurs n’ont aucun contrat et n’ont reçu aucune contribution financière des laboratoires cités dans ce poster
- Les auteurs remercient les laboratoires Biocompatibles/Terumo et Biosphère qui ont permis la reproduction dans ce poster de documents qui sont pour la plupart librement accessibles sur leurs sites internet

Introduction (1)

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) fait partie des cinq premiers cancers les plus répandus au monde (1,2)
- Les critères diagnostiques de CHC ont été établies par la conférence de Barcelone en 2000 (3)
- Seulement 30 % des malades peuvent bénéficier d'un traitement curatif chirurgical (transplantation, résection) ou percutané (alcoolisation, radiofréquence) (4).

•1. Deugnier Y, Duvauferrier R. Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie, pathologie, expression et diagnostic. EMC hépatologie. Paris : Masson, 1990 [7-038-A-10]

•2. Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R, Brechot C. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 :363-75

•3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;35:421-30.

•4. Doffoël M, Ananna A. Traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 : 887-90.

Introduction(2)

- Les autres options thérapeutiques dont la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE*) s'inscrivent dans une démarche palliative.
- Cette dernière utilise deux méthodes : l'une, déjà ancienne, la chimio-embolisation classique dite lipiodolée (CEL) et l'autre plus récente la chimio-embolisation à l'aide de billes chargées (DEB*-TACE) le plus souvent à la doxorubicine.

*TransArterial ChemoEmbolization
**Drug Eluting Bead

Chimio-embolisation lipiodolée (CEL)

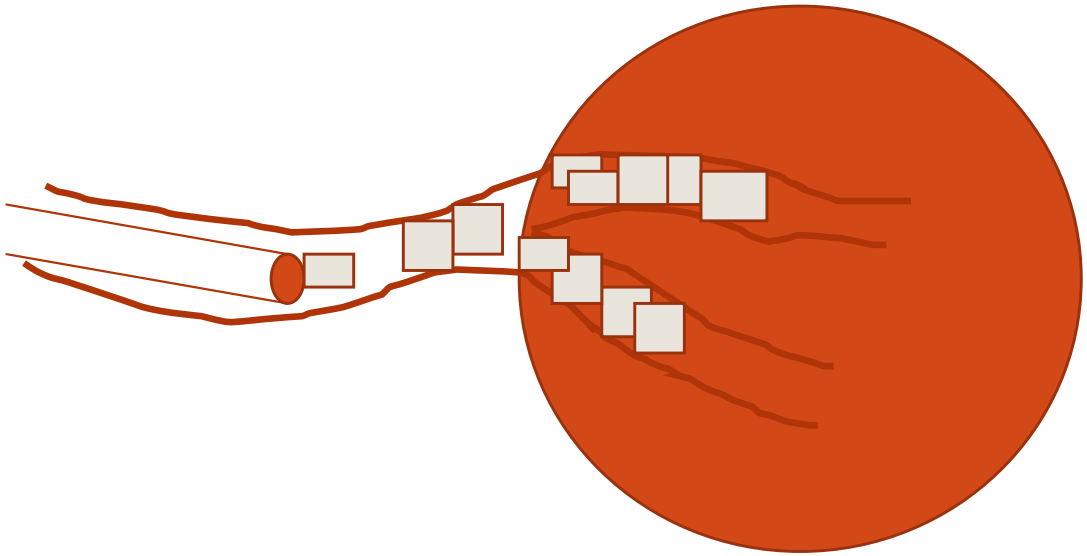
- Le lipiodol est le vecteur de la chimiothérapie.
- Les CHC sont dépourvus des cellules réticulo-endothéliales qui permettent normalement la résorption du lipiodol
- Le lipiodol pénétre les espaces extra-cellulaires et les cellules tumorales et occlut les shunts artério-portes pré-sinusoïdaux
- L’émulsion de lipiodol et de l’agent de chimiothérapie (doxorubicine, épirubicine ou parfois cisplatine) permet le traitement in situ de la tumeur

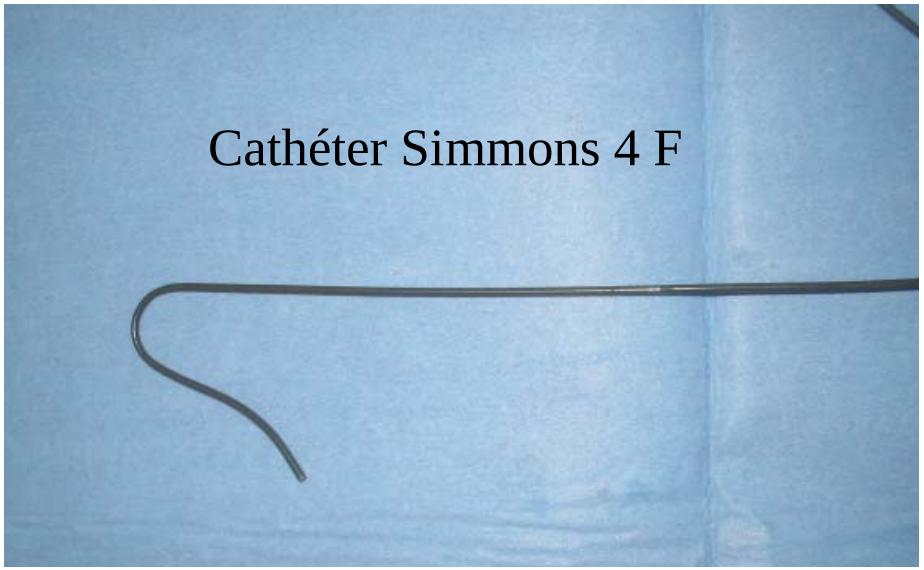
Chimio-embolisation lipiodolée (CEL) : technique

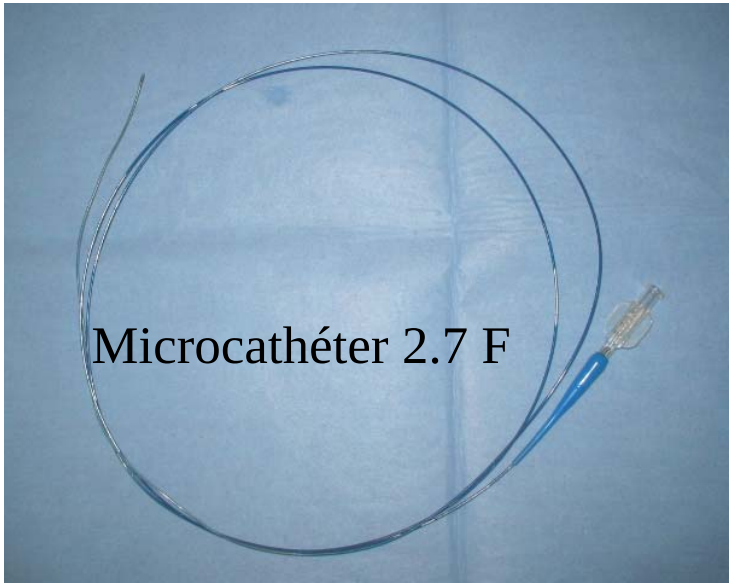
- Cathétérisme sélectif de l'artère hépatique alimentant la lésion
  - lobaire
  - ou segmentaire
- Mélange de 50 mg de doxorubicine ou d'épirubicine (conditionnée en seringue de 25 ml) et de lipiodol
- Réaliser une émulsion homogène obtenu par va-et-vient en utilisant un robinet 3 voies
- Proportion : 10 ml de doxo ou épirubicine/5 ml de lipiodol soit 25 ml/12.5 ml
- Compléter par embolisation avec des fragments de Gélatine résorbable (Curaspon^{R} à découper ou prédécoupé)

L’embolisation

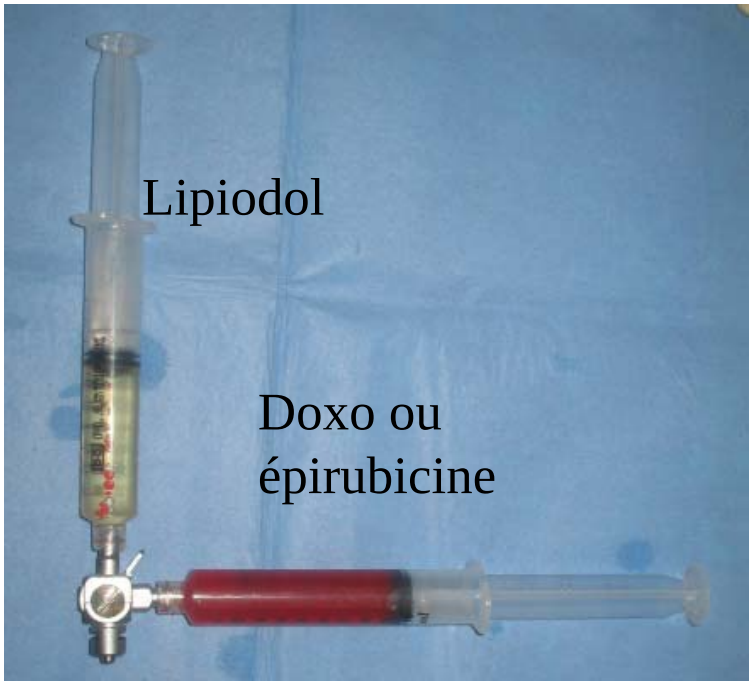
- Permet d’obtenir une nécrose ischémique tumorale
- Augmente la concentration locale de l’agent de chimiothérapie
- Entraîne une hypoxie tumorale

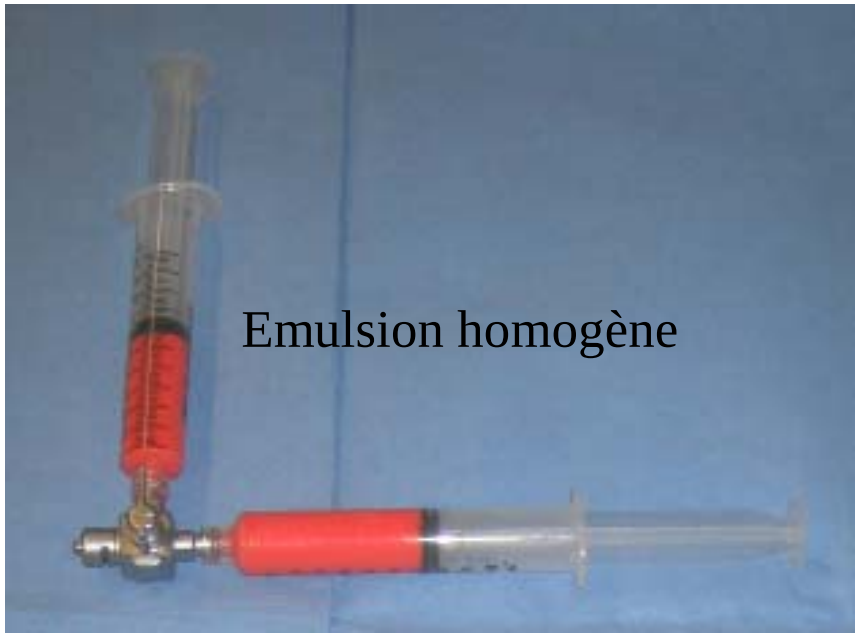


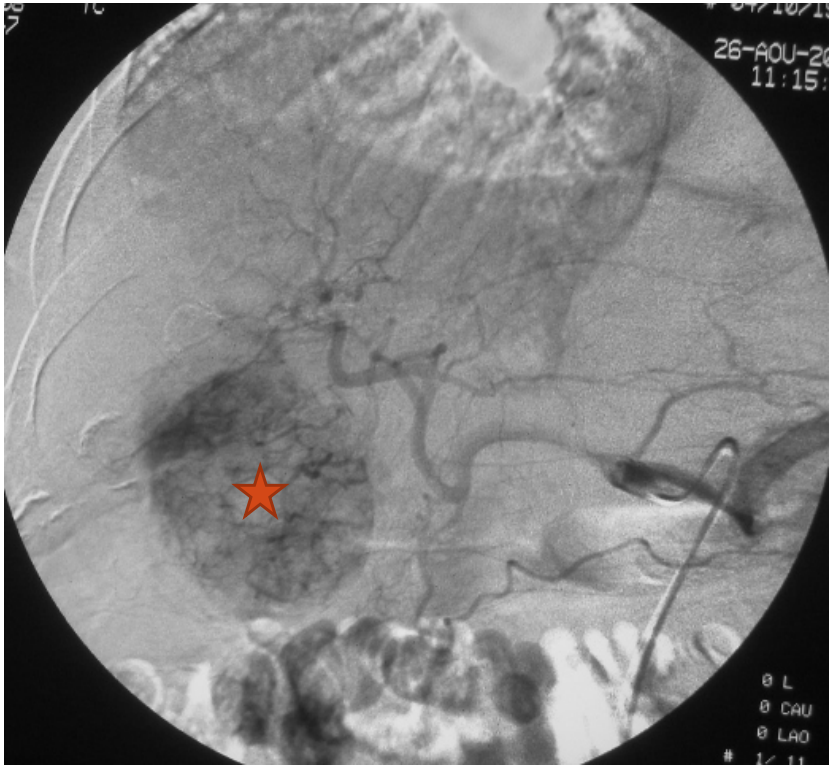




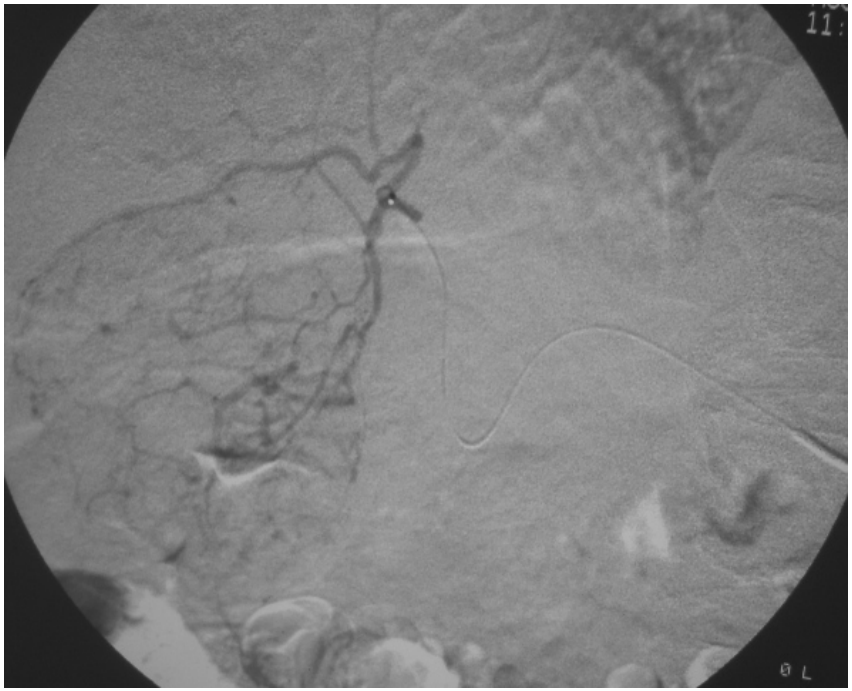
Le matériel nécessaire

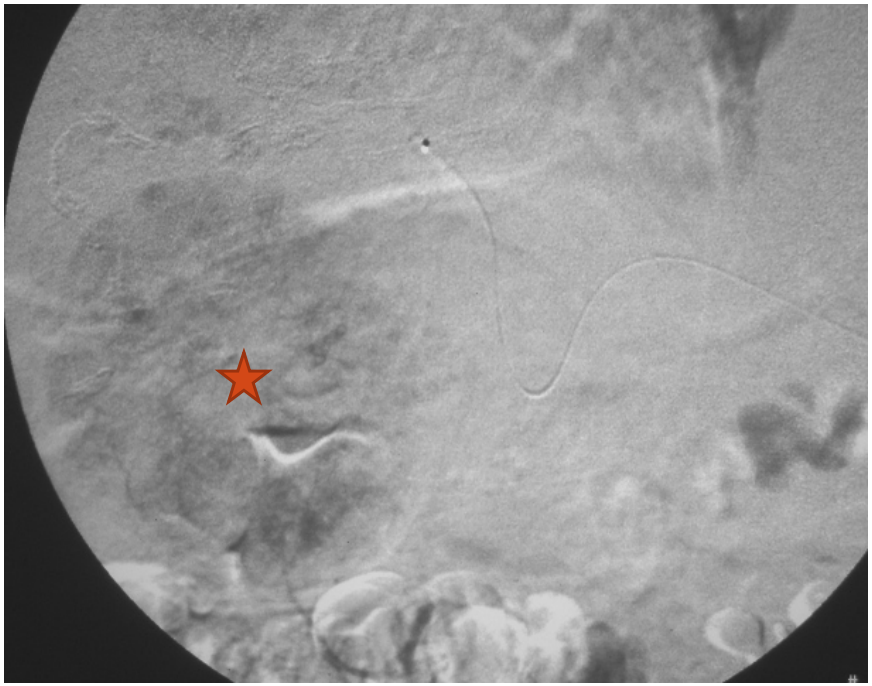




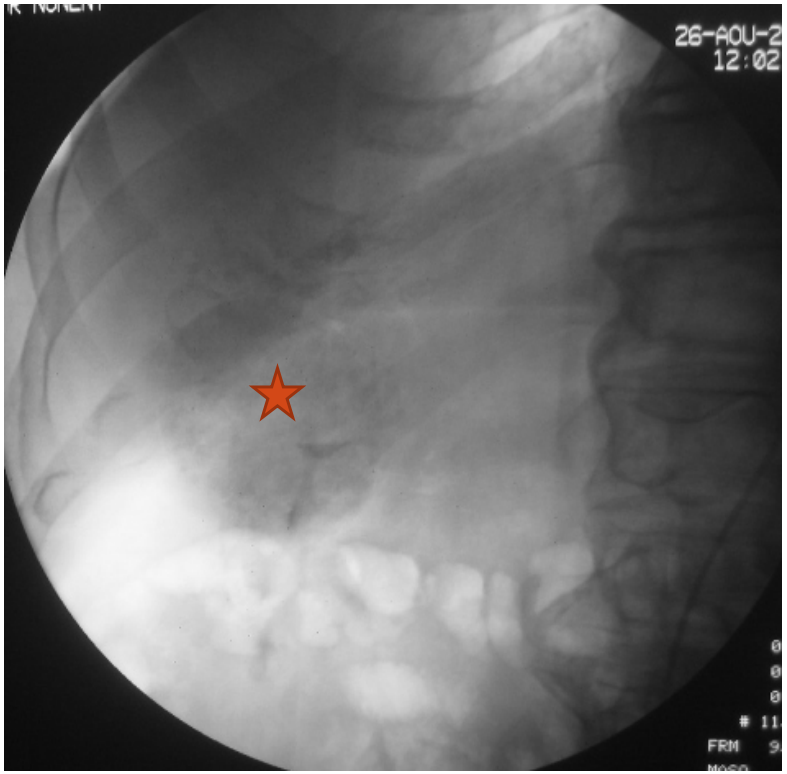


- Angiographie du tronc coeliaque
- Nodule tumoral hypervascularisé ★





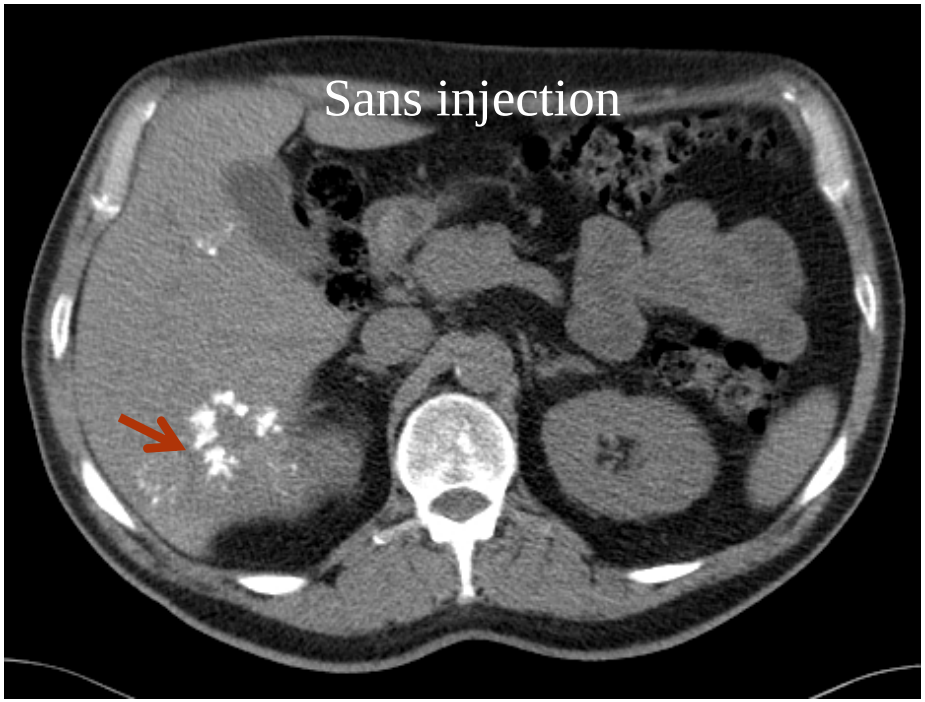
- Cathétérisme hypersélectif de la branche alimentant le nodule
- Captation du lipiodol mélangé à l'agent de chimiothérapie ★

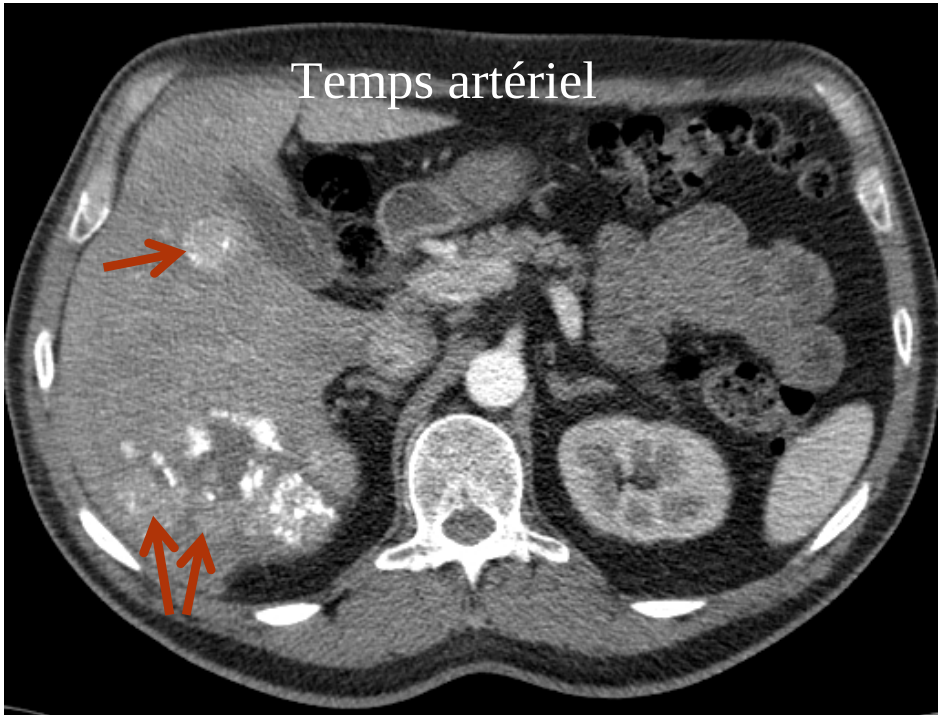


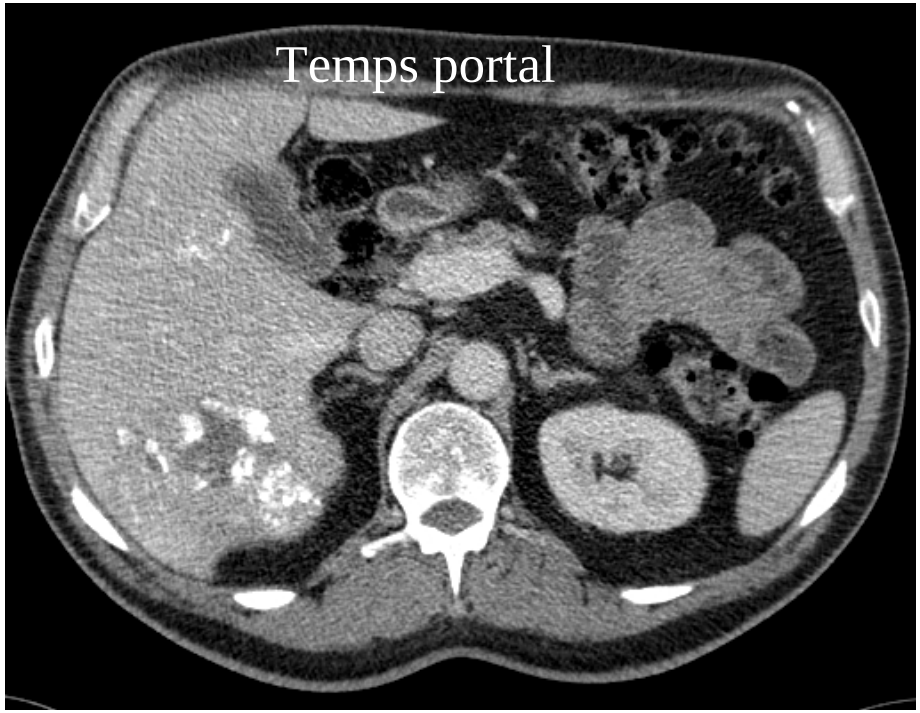
Imagerie de contrôle après CEL

- Repose sur la tomodensitométrie
- Scanner multicoupes 3 phases, sans injection, temps artériel et temps portal (exploration de l'ensemble de l'abdomen et du pelvis au temps portal)
- Analyse
  - Localiser et dénombrer les nodules tumoraux présentant une captation lipiodolée
  - Rechercher un rehaussement au temps artériel témoignant d'une lésion active. Les lésions actives peuvent être non visualisées au temps portal, homogénéisées avec le parenchyme hépatique
  - Vérifier la perméabilité des branches portales

TDM de contrôle post CEL



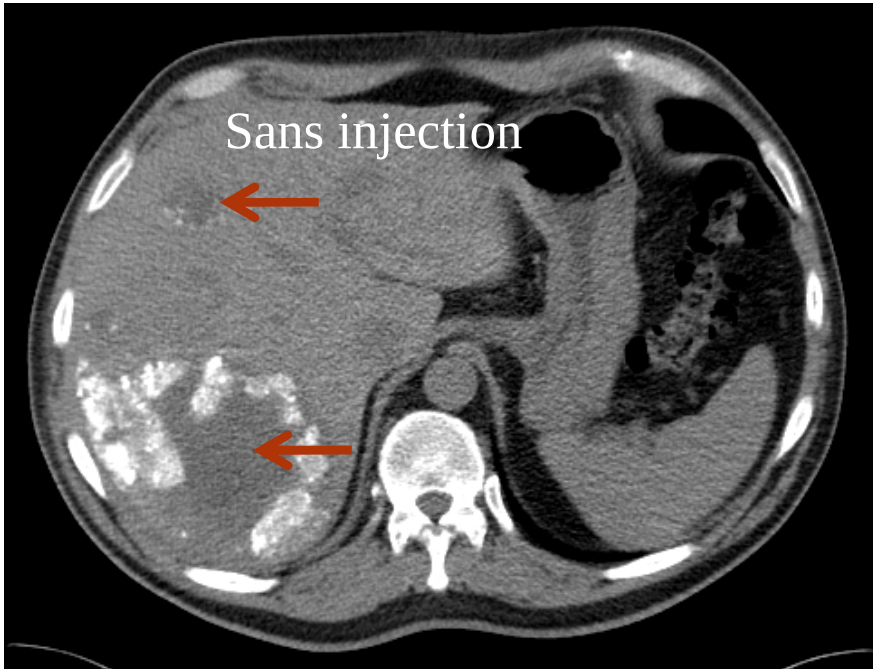


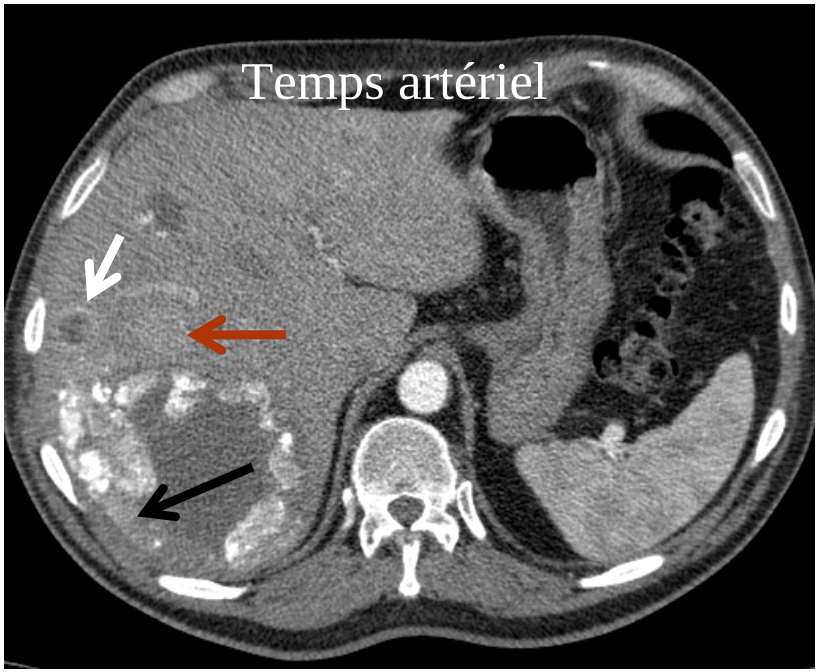


Captations lipiodolées au sein des lésions tumorales.
Nodule paravésiculaire restant actif, captant le contraste au temps artériel et infiltration (rehaussement) en périphérie de la lésion postérieure. Ces lésions actives sont peu ou pas visibles au temps portal (homogénéisées)

TDM de contrôle post CEL

- Sans injection : nodules nécrosés avec rétention lipiodolée périphérique
- Temps artériel : nodule actif présentant un rehaussement (flèche rouge). Deux autres lésions évolutives : rehaussement annulaire d'un nodule (flèche blanche) et rehaussement à la périphérie du macronodule (flèche noire)





Chimio-embolisation aux billes chargées (DEB-TACE)

- Deux études randomisées ont montré un bénéfice de la CEL en terme de durée de survie (5,6)
- Ce bénéfice semble cependant modéré et sujet à débat(7) ouvrant la porte à la chimio-embolisation aux billes chargées dont le caractère hypersélectif laisse présager de meilleurs résultats.

•5.Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomised controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.

•6. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734-39.

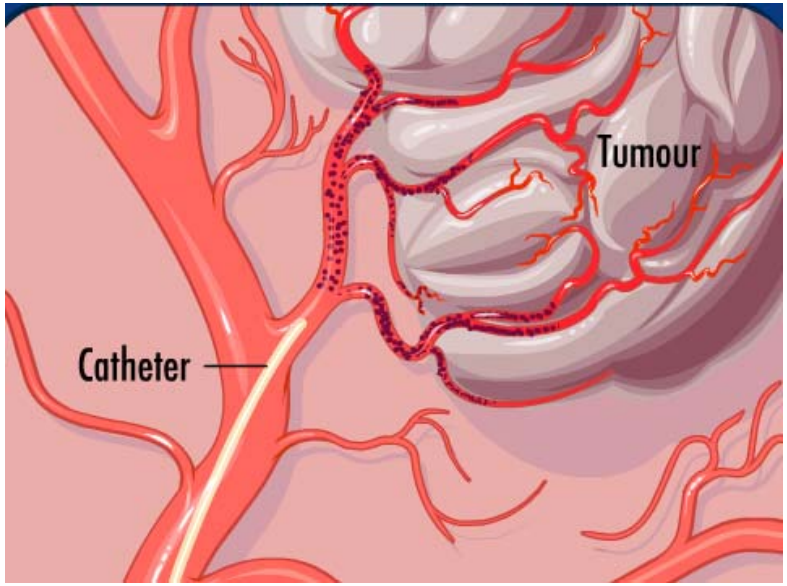
•7. Trinchet JC, Ganne-Carrie N, Beaugrand M..Review article: intra-arterial treatments in patients with hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun;17 Suppl 2:111-8.

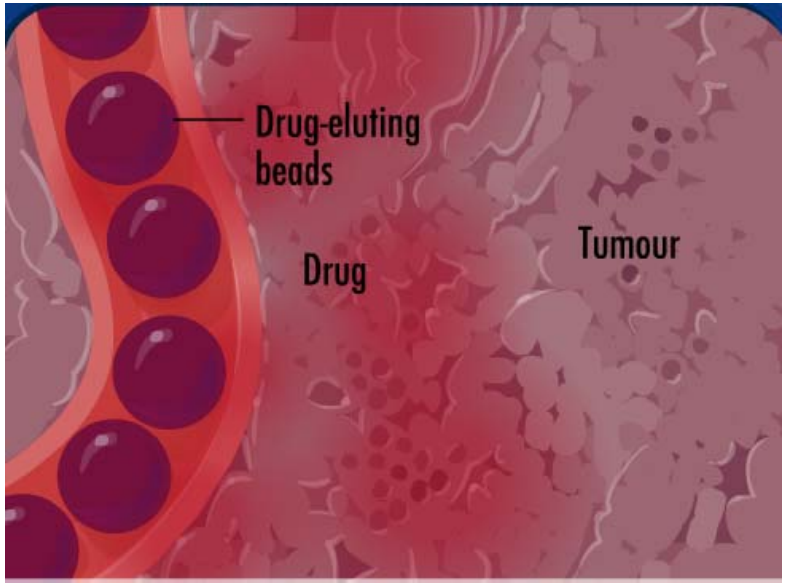
Chimio-embolisation aux billes chargées

- Le principe de la DEB -TACE repose sur une injection hypersélective de microparticules sphériques (billes) calibrées préalablement remplies d'une drogue cytostatique (8).
- L'intérêt potentiel des billes chargées est d'augmenter l'efficacité anti-tumorale et de diminuer le relargage systémique de la chimiothérapie (9).
- Deux types de microbilles chargeables sont actuellement disponibles Hepasphere^{R} (Biosphere) et DC-Bead^{R} (Biocompatibles/Terumo)

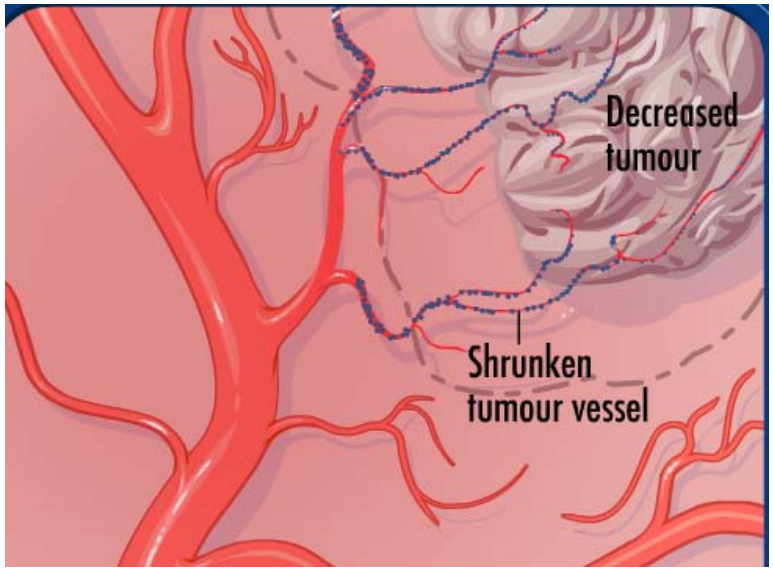
•8. Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV. drug-loaded Microspherers for the treatement of cancer. Review of current results. Cardiovacular and Interventional Radiology 2008 ; 31: 07-27
•9. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SM. doxorubicin eluting beads-1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distrit. J Mater Sci Mater Med 2007;18:1691-99.

Copyright Biocompatibles / Terumo
http://www.biocompatibles.com/pages/dc-bead-summary/

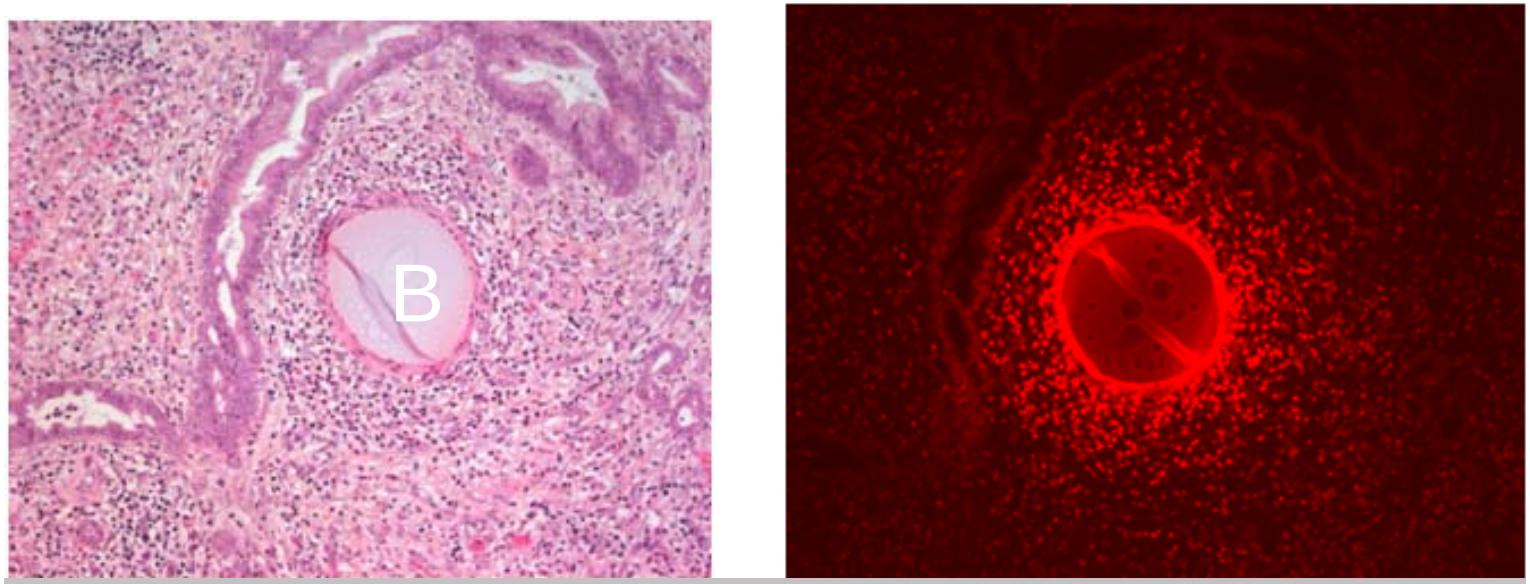




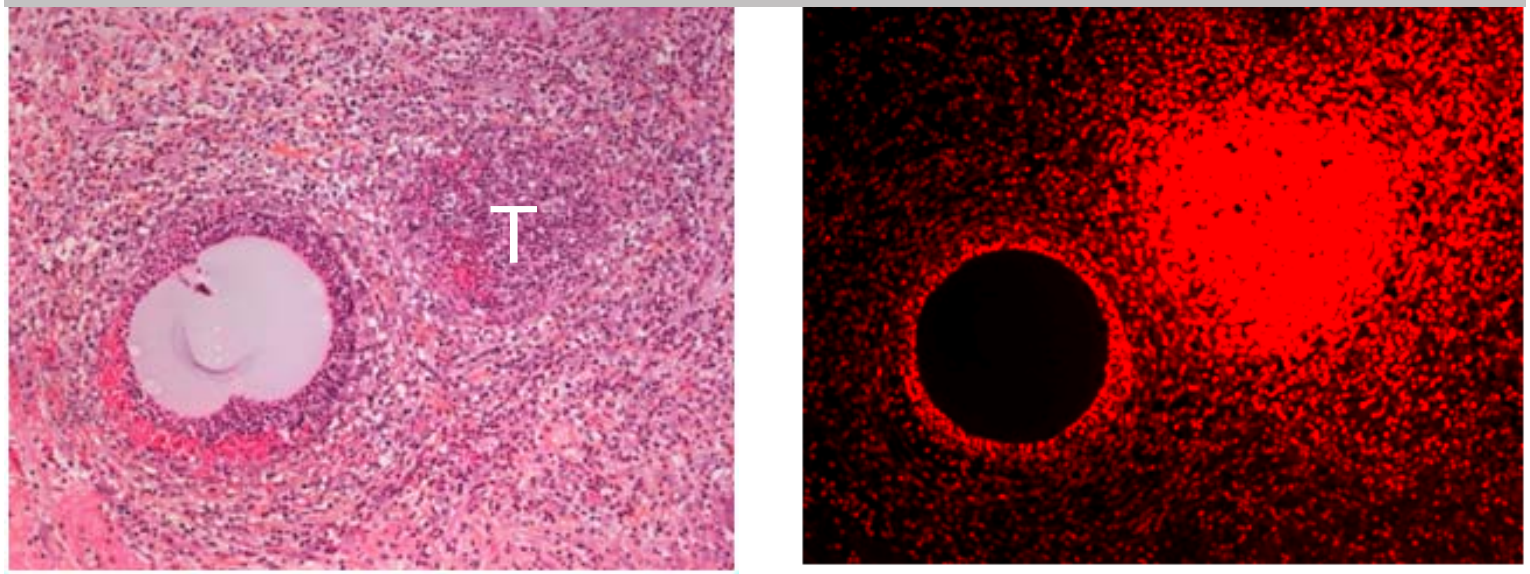
-Les billes chargées de doxorubicine sont injectées en flux libre dans la branche alimentant le nodule
-La doxorubicine est relarguée progressivement dans la tumeur
-La nécrose obtenue entraîne une régression de taille après une phase d'augmentation



Copyright Biosphere

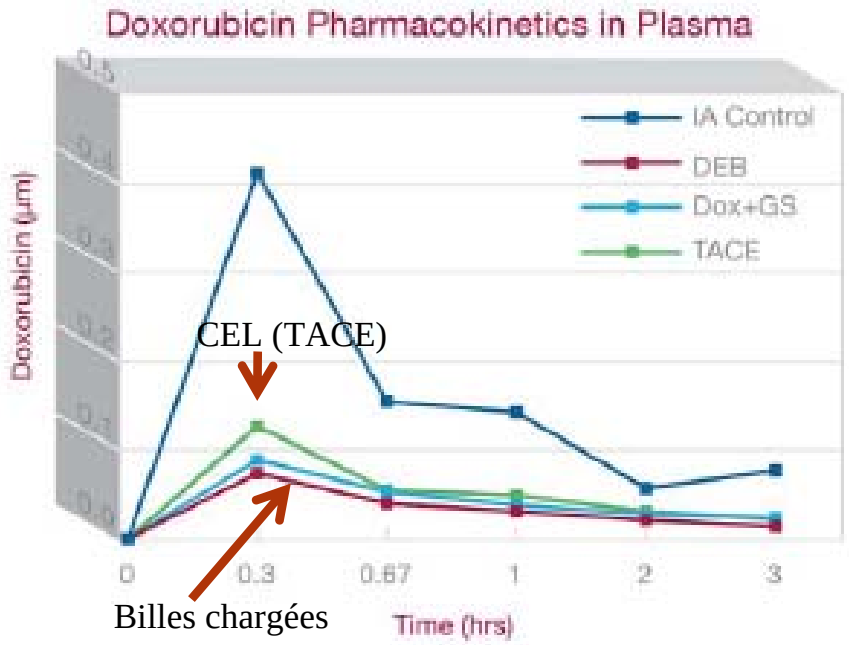


Etude en fluorescence montrant le largage progressif de la doxorubicine des billes (B) (HEPASPHERE) dans la tumeur (T)

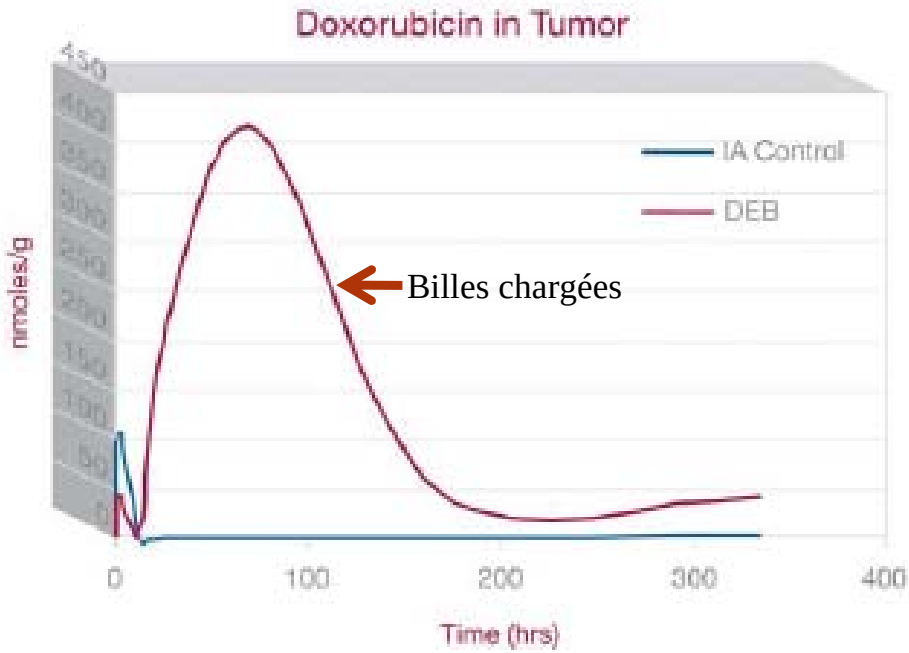


Pharmacocinétique de la doxorubicine

Concentration plasmatique



Concentration intra-tumorale



Billes chargées : moins de relargage systémique et plus de doxorubicine dans la tumeur (10)

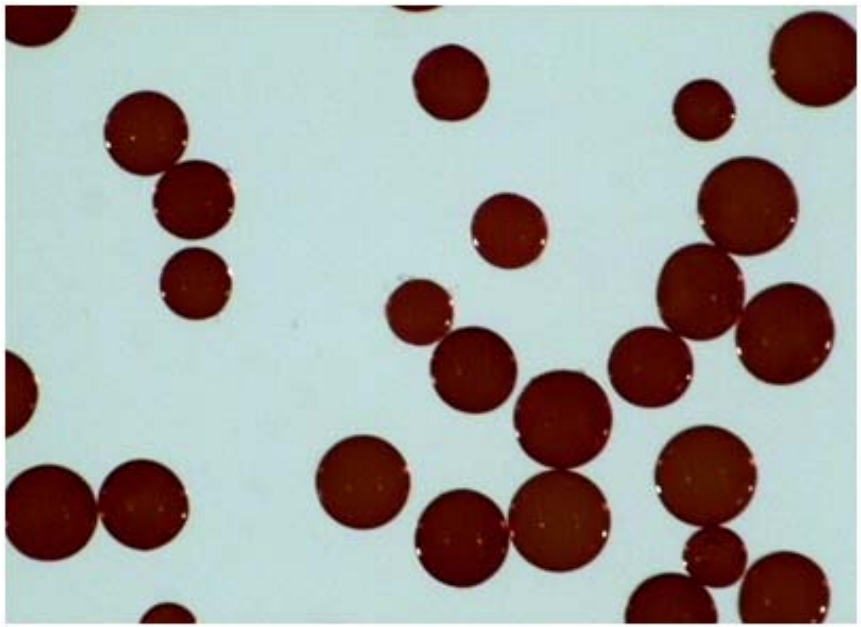
10. Hong et al, Clin Cancer Res 2006

HEPASPHERE (Biosphere)

- Microsphères expansibles
- Poly-(sodium acrylate-vinyl alcool)
- Développées au Japon par Hori
- Conditionnement : 50 mg de poudre sèche
- 3 tailles : 50-100, 100-150 et 150-200 microns
- Diamètre d’expansion : x 4
- Stérilisées par irradiation

HEPASPHERE (Biosphere)

Microsphères déshydratées	Microsphères expansées
50-100 µ	200-400 µ
100-150 µ	400-600 µ
150-200 µ	600-800 µ



- ATTENTION : pas d'eau distillée
- Seulement sérum physiologique et produits de contraste non ioniques pour la dilution et l'administration
- Drogue chargée : doxorubicine ou épirubicine (moyenne 43 à 45 mg)

Mode d'emploi Hepasphere (1)

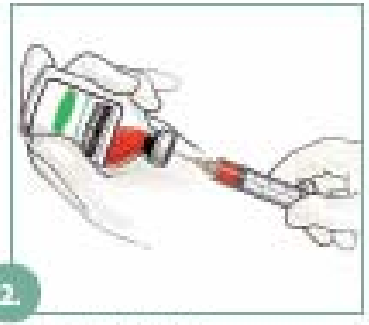
Reconstituting HepaSphere Microspheres

A Step-by-Step Reference for Clinidans

Rehydrating (or reconstituting) HepaSphere Microspheres prior to positioning the infusion catheter is highly recommended. As a Drug-loaded Embolic, HepaSphere Microspheres must be reconstituted with solubilized Doxorubicin (dissolved) in saline (0.9% NaCl solution for injection); PURE WATER MUST NEVER BE USED.

Refer to the IFU for product selection, expansion rates, reconstitution times, detailed instructions, and warnings and cautions.

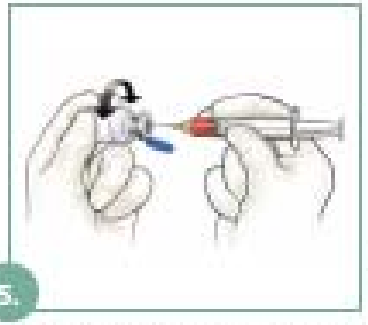
1. Dissolve lyophilized Doxorubicin-HCl in 10ml saline (0.9% NaCl solution for injection). FOR THIS APPLICATION NEVER USE PURE WATER.



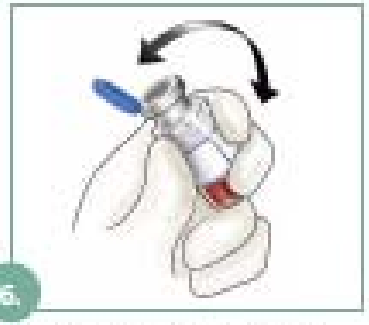
2. Aspirate the 10ml of Doxorubicin-HCl into a 10cc (or larger) syringe. Connect the syringe to a 20 gauge (or larger) needle.

3. Flip up plastic cap on the HepaSphere vial. Do not remove.

4. Rotate HepaSphere vial several times to disperse microspheres.



5. Continue to roll vial. Insert needle through HepaSphere stopper and inject full amount of Doxorubicin-HCl. Carefully remove the syringe and needle.



6. Gently invert the vial back and forth so that the liquid contacts the stopper 5-10 times.

7. NOTE: Let vial stand for a minimum of 60 minutes for full reconstitution.

8. Proper aspiration and/or venting techniques, as approved by the healthcare facility, may be used. If aspiration of air is performed, take care not to remove spheres from vial.

Copyright : Biosphere

Mode d’emploi Hepasphere (2)

9. Using a 20cc syringe and 20 gauge (or larger) needle, invert vial, pull needle back close to stopper, and aspirate contents.

10. Return vial to upright position and extract needle.

11. Complete the syringe with 10ml non-ionic contrast media. Gently invert 2-3 times to mix.

12. Remove needle from syringe and attach syringe to 3-way stopcock so that syringe is perpendicular to male luer port.

13. Attach 1cc injection syringe to remaining male port.

14. Gently fill injection syringe. Repeat 2-3 times to ensure a homogenous mixture.

15. Attach injection syringe to infusion catheter.

Copyright : Biosphere

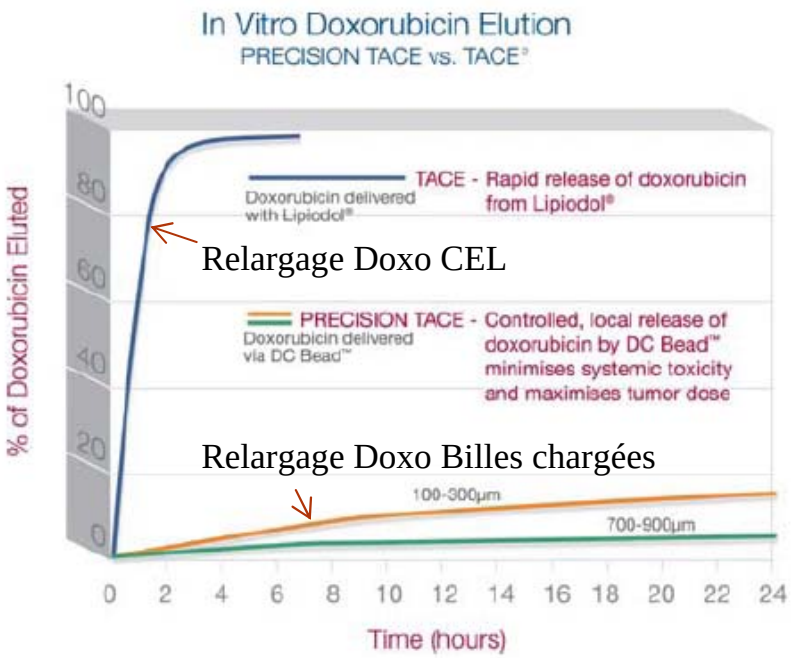
DC BEAD (Biocompatibles/Terumo)

- Microsphères d'hydrogel déformables, en PVA (polyvinyl-alcool), non résorbables, capables d'être chargées avec de la Doxorubicine et d'être lentement relarguées dans la tumeur (Lewis 2007) (9)
- Effet anti-tumoral des billes chargées DC Bead/Doxorubicine
  - Nécrose tumorale maximale 7 à 14 jours après le traitement
  - Modèle animal (Vx2-model) : nécrose de 100 % à 7 jours (Malagari 2007) (11)

•9. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SM. doxorubicin eluting beads-1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distrit. J Mater Sci Mater Med 2007;18:1691-99.
•11. Malagari et al, Poster CIRSE 2007

DC BEAD (Biocompatibles/Terumo)

- Rétention de la doxorubicine dans la tumeur (Malagari 2007) (11)
  - Concentration multipliée par 400 comparée à la chimio-embolisation lipiodolée classique (CEL)
  - Dans la tumeur : pic à J3, élevée pendant 1 semaine puis décroissance après la 2ème semaine
  - Diminution des taux plasmatiques comparés à la CEL


In Vitro Doxorubicin Elution
PRECISION TACE vs. TACE
% of Doxorubicin Eluted
100
80
60
40
20
0
TACE - Rapid release of doxorubicin from Lipiodol®
Doxorubicin delivered with Lipiodol®
Relargage Doxo CEL
PRECISION TACE - Controlled, local release of doxorubicin by DC Bead™ minimises systemic toxicity and maximises tumor dose
Doxorubicin delivered via DC Bead™
Relargage Doxo Billes chargées
100-300µm
700-900µm
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Time (hours)

•Lewis et al JVIR 2006 (12)

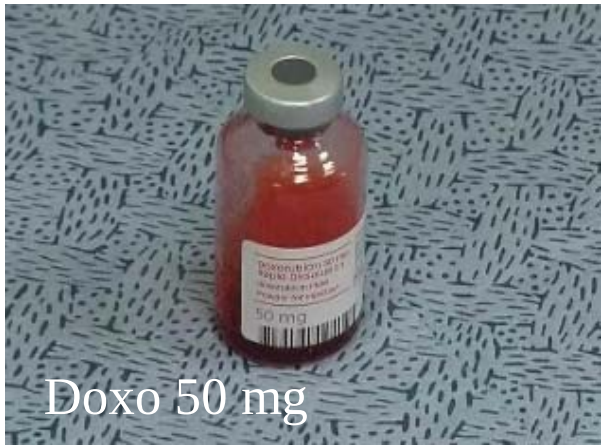
Copyright Biocompatibles / Terumo
http://www.biocompatibles.com/pages/dc-bead-summary/

•11. Malagari et al, Poster CIRSE 2007
•12. Lewis AL , Gonzalez MV, Lloyd AW et al. DC Bead : in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. JVIR 2006;17:335-342.

Les doses de Doxorubicine délivrées (DC Bead)

- Capacité maximale de chargement : 45 mg/ml (12)
  - IDEAL : 25 à 37.5 mg/ml ; 100 à 150 mg par patient
- La dose idéale de Doxorubicine : 50 à 75 mg/m^2
- Dose maximale à ne pas dépasser : 450 mg/m^2 pour éviter la toxicité cardiaque

•12. Lewis AL , Gonzalez MV, Lloyd AW et al. DC Bead : in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. JVIR 2006;17:335-342.


Doxo 50 mg

DC BEAD

Eau stérile

http://www.biocompatibles.com/pages/dc-bead-instruction-videos/

Doxo 50 mg + 2ml eau stérile

Préparation des billes chargées DC Bead (Biocompatibles/Terumo)

Mélange Doxo-DC BEAD

MAXIMUM 37,5 mg de Doxo par ml de DC Beads

Technique de la chimio-embolisation aux billes chargées

Technique (1)

Notre procédure:

- Angiographie numérisée
- Cathétérisme artériel classique par Simmons 4F
- Le cathéter est placé dans le tronc cœliaque (figure 1) ou l'artère mésentérique supérieure (si elle donne naissance à l'hépatique)
- Microcathéter positionné dans le pédicule artériel alimentant le nodule tumoral (figure 2)

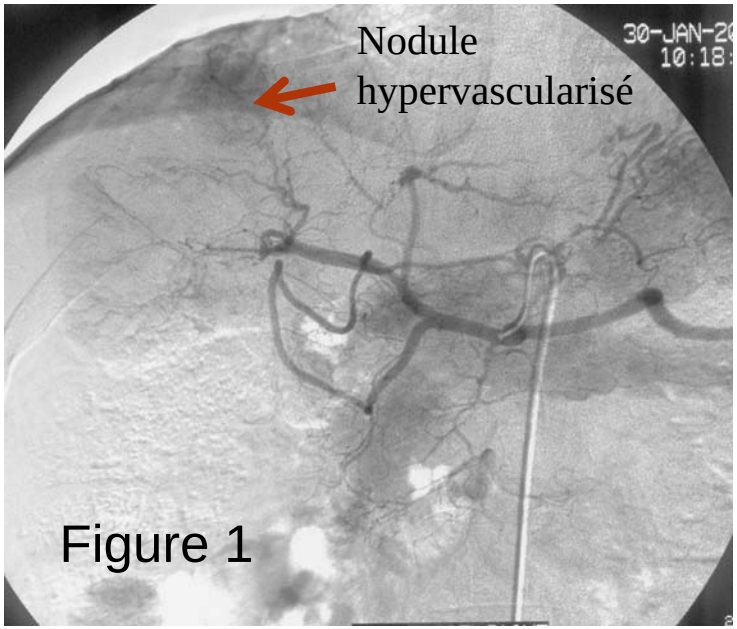


Figure 1

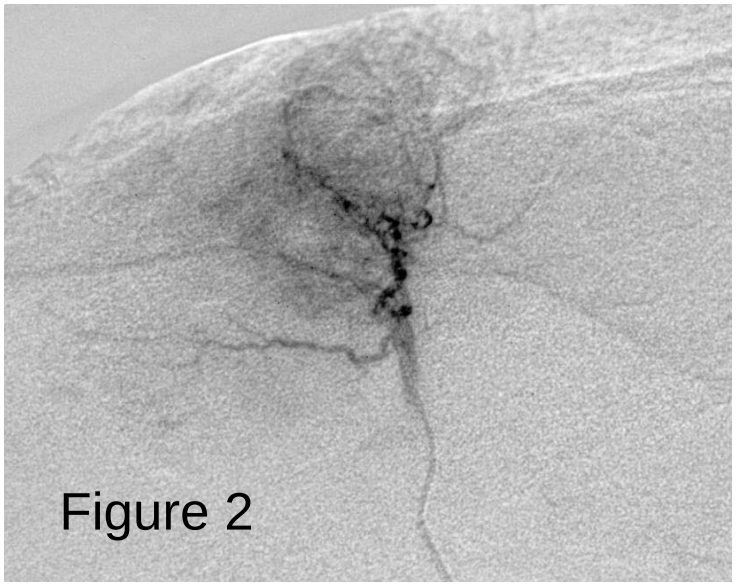
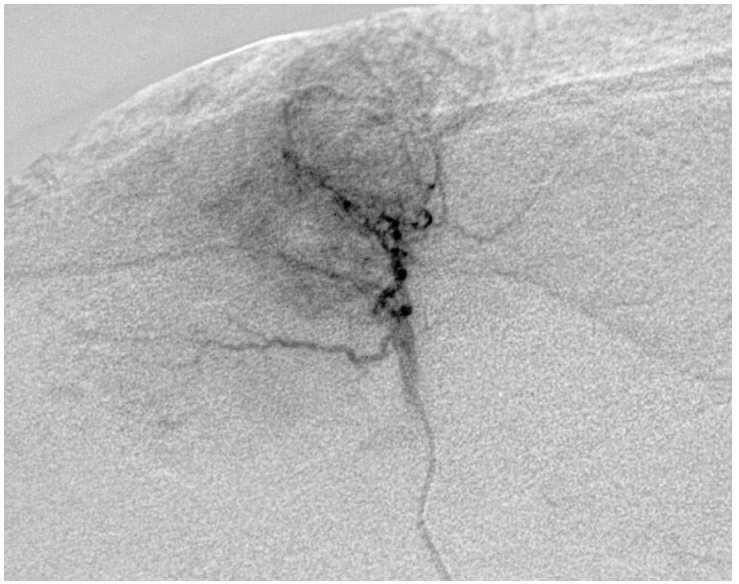


Figure 2

Technique (2)

- DC Bead Terumo calibrées à 500-700 microns
- Seringues de 10 millilitres chargées chacune avec 75 mg de doxorubicine
- Embolisation en flux libre en utilisant une seringue de 2 ou 3 millilitres
- End-point : apparition d'une stagnation significative du flux de produit de contraste dans le pédicule embolisé et disparition de la plage hypervascularisée.



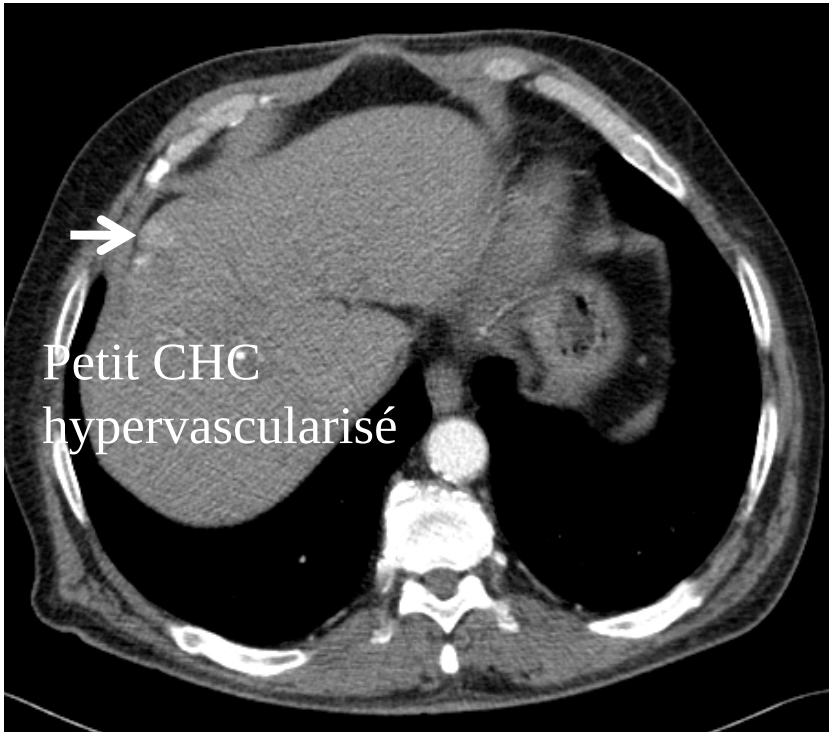
Quand stopper l'embolisation ? End-point angiographique

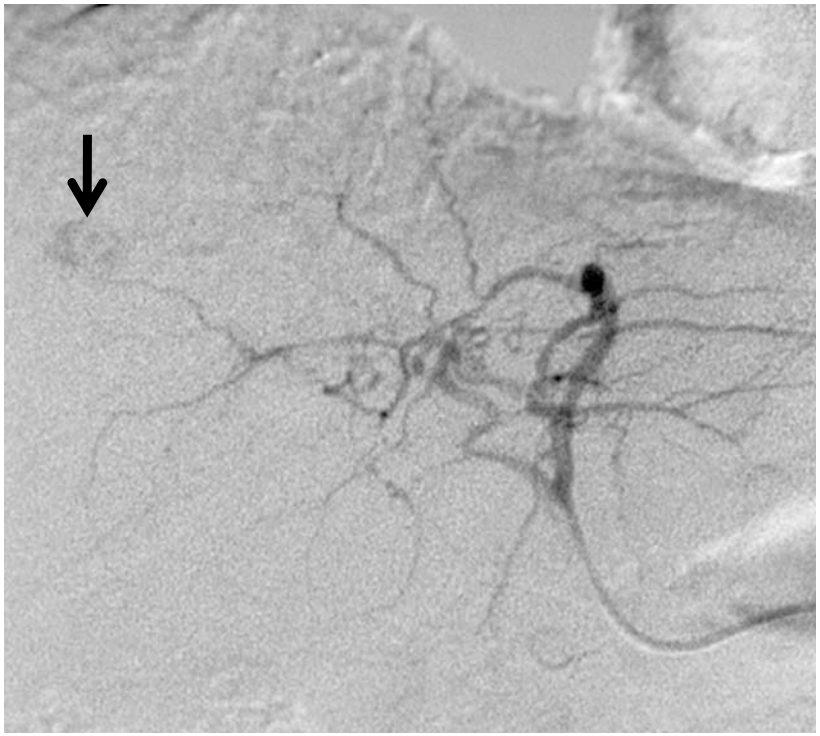
- Le « end-point » est subjectif (SACE ou subjective angiographic endpoints)
- Lewandowski a défini 4 grades de SACE, fonction de 2 critères : le flux artériel et le blush tumoral (13)

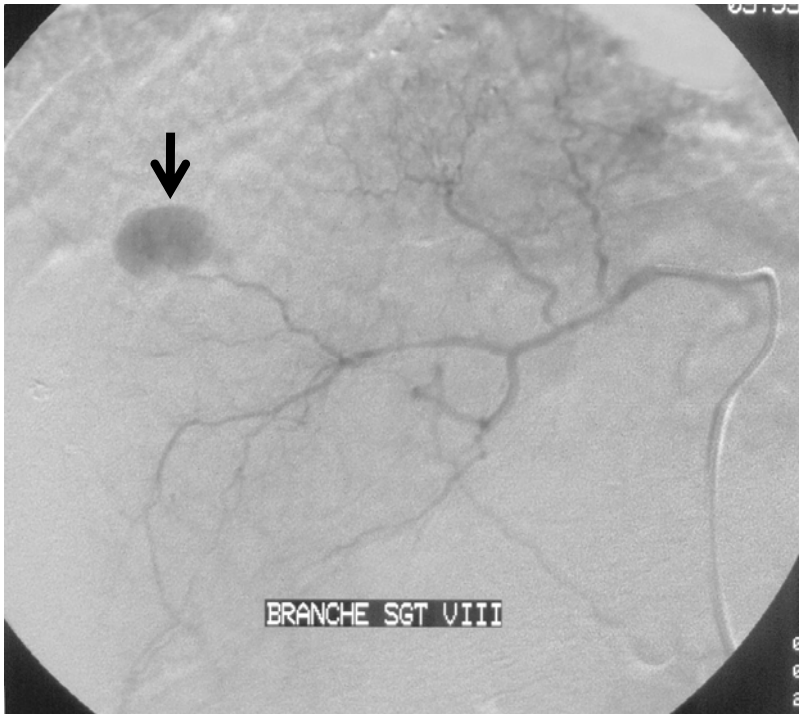
GRADES SACE	Flux artériel antérograde	Blush tumoral
1	Normal	Normal à réduit
2	Réduit	Réduit
3	Réduit	Aucun
4	Aucun	Aucun

- Le grade 3 est le « end-point » le plus habituel mais la reproductibilité inter-opérateurs est médiocre

•13. Lewandowski et al. Poster CIRSE 2007, Athènes.


Petit CHC
hypervascularisé




BRANCHE SGT VIII

SACE grade 4
CONTROLE POST EMBOLISATION / BILLES CHARGEES

Risque de la « surembolisation »

- Accroit la toxicité
  - Occlusion artérielle
  - Insuffisance hépatique
- Induit l'augmentation de facteurs angiogèniques de croissance
  - VEGF (vascular endothelial growth factor)
  - Facteur 1-α induit par l'hypoxie
- Les cellules du CHC prolifèrent plus dans un environnement hypoxique

•13. Lewandowski et al. CIRSE 2007, Athènes.

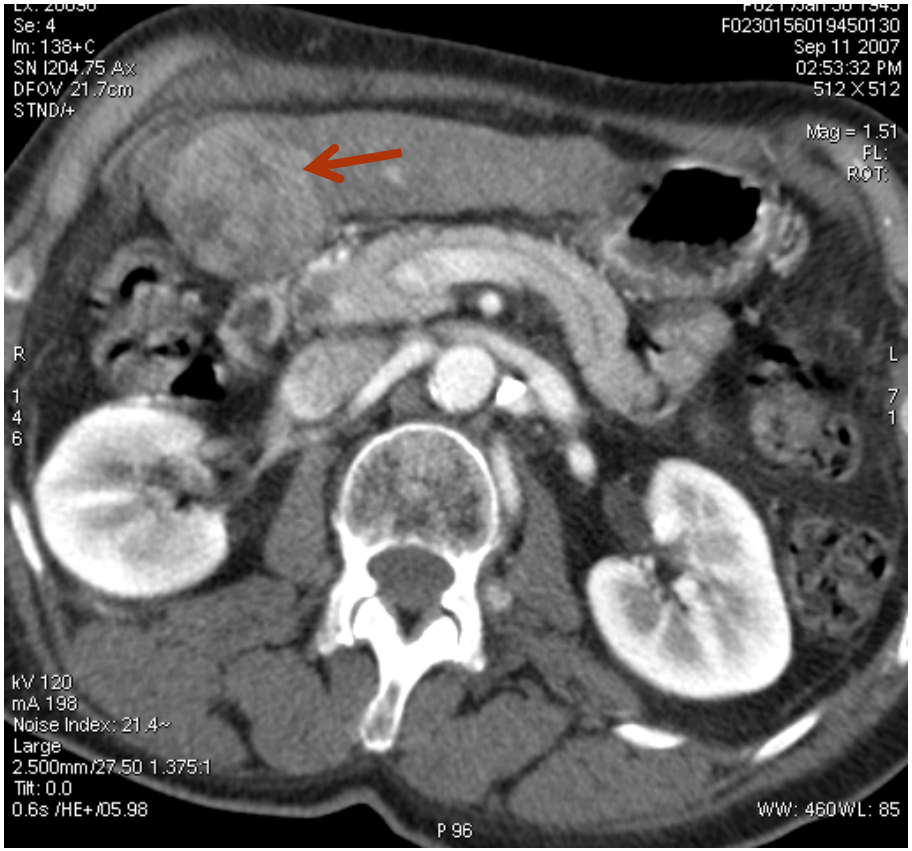
Critères de réponse tumorale en imagerie

- Marqueurs morphologiques (peu fiables)
  - Taille : TDM, IRM
- Marqueurs fonctionnels
  - Rehaussement extra-cellulaire : diminution du rehaussement des lésions cibles en TDM ou IRM
  - Marqueurs moléculaires : augmentation du coefficient apparent de diffusion (ADC) en IRM, indicateur de la mort cellulaire ++

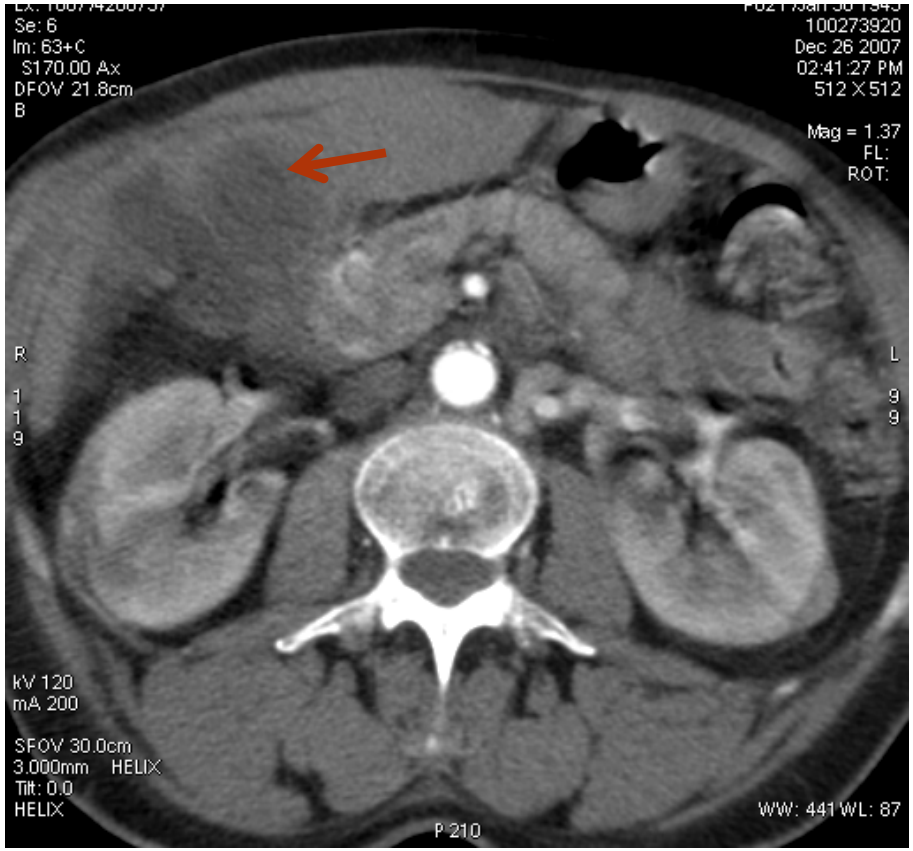
Reyes et al CIRSE 2007 (14)	Rehaussement artériel	Rehaussement portal	ADC	Taille
3 mois	- 83%	- 86%	+ 40%	Pas de changement
6 mois	- 93%	- 93%	+ 40%	Pas de changement

La TDM reste l'examen de contrôle le plus courant

TDM pré CE billes chargées

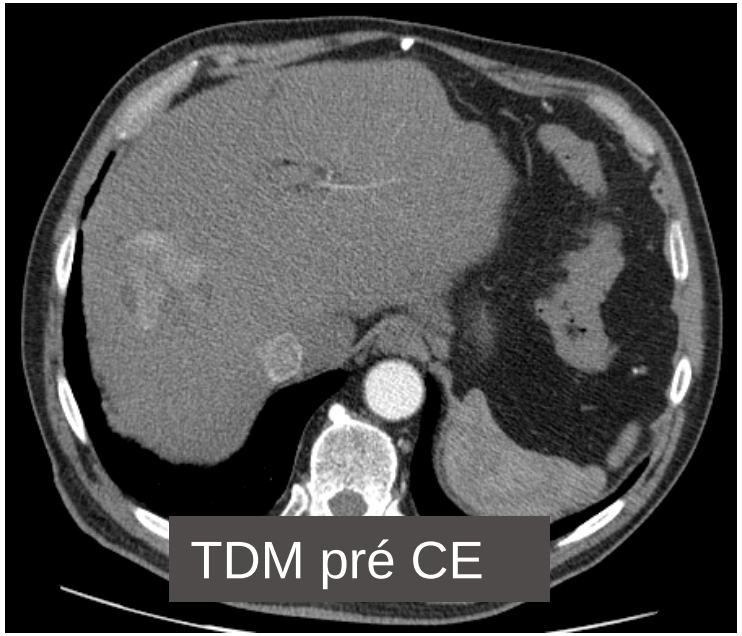


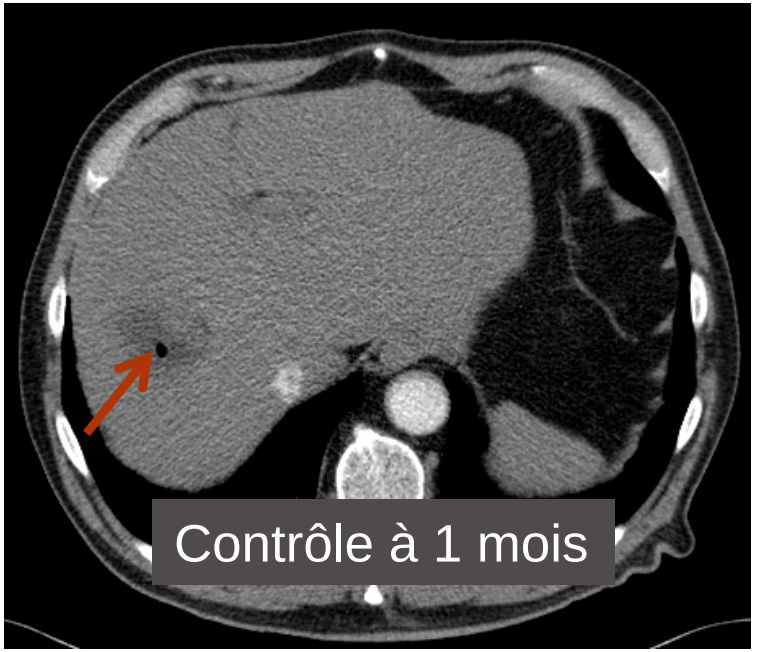
TDM de contrôle 4 semaines après DC Bead 500-700 µ /doxorubicine



Contrôle TDM

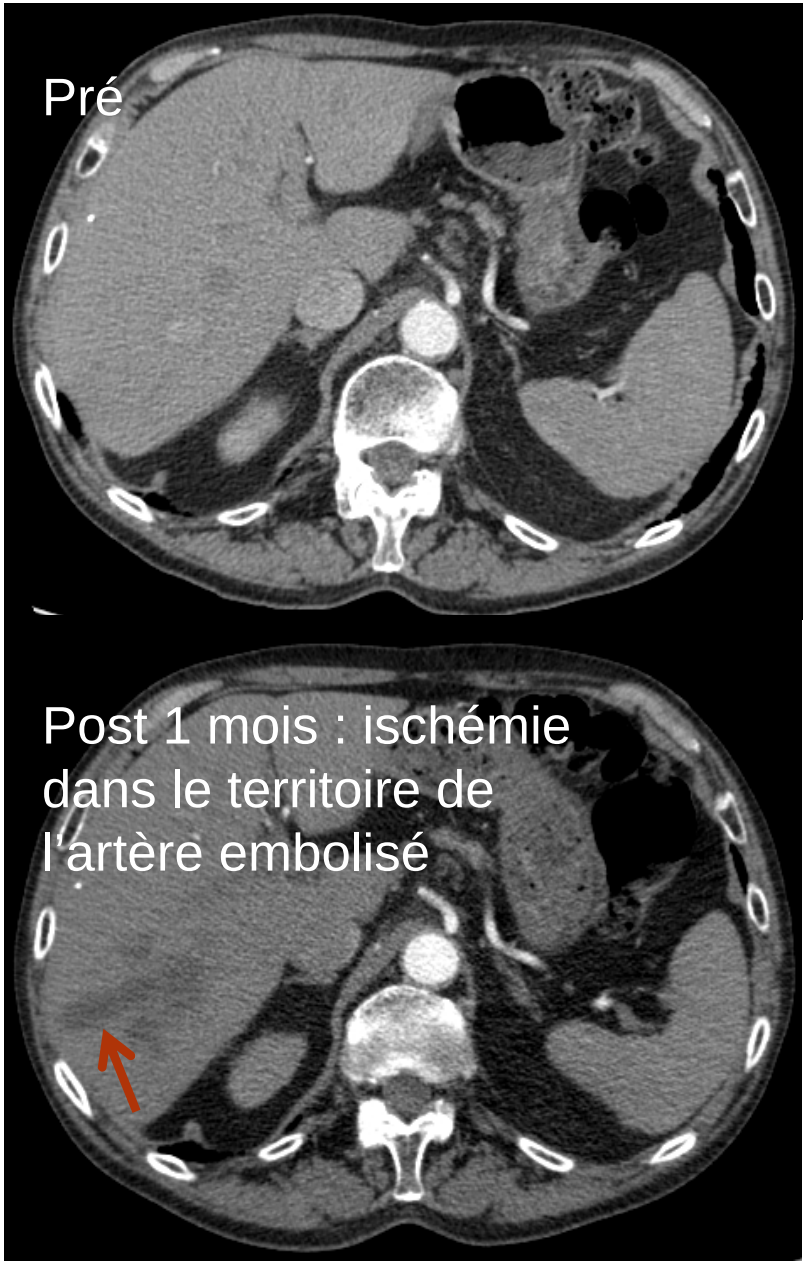
- Le scanner de contrôle est réalisé 4 semaines après la chimio-embolisation
- à la recherche d'une captation de contraste des nodules traités avec comparaison de leur taille et de leur aspect par rapport au scanner initial
- Souvent les lésions de régressent pas en taille dans les premières semaines mais peuvent même augmenter
- La présence de petites clartés gazeuses (flèche) n'est pas pathologique dans les premières semaines





Contrôle TDM

- Evaluation sur les différents éléments des critères RECIST et OMS (15,16) et surtout sur les critères EASL prenant en compte la nécrose tumorale
- L'analyse complète du parenchyme hépatique est effectuée à la recherche de nouveaux nodules tumoraux ou d'une complication de l'embolisation (notamment ischémie ou abcès).



•15. Duffaud F, Therasse P. Nouvelles recommandations pour l'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides. Bull du Cancer 2000 ; 87 : 881-86
•16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14

Billes chargées: les résultats des études récentes

Survie

- L’objectif de la chimio-embolisation aux billes chargées est d’accroître l’efficacité anti-tumorale avec une réponse prolongée au traitement, une meilleure tolérance et une diminution du taux de complications

Probabilité de survie (%)		Publications
12 mois	**24 mois**	**DEB-TACE (billes chargées)**
98	91	Malagari, 2008 (17)
93	89	Varela, 2007 (18)
12 mois	**24 mois**	**CE conventionnelle**
82	63	Llovet, 2002 (6)
57	31	Lo, 2002 (5)

•17.Malagari K, Chtzimichael K, Alexopoulou E. transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting bead: results of an open label study of 62 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31: 269-80.

•18.Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics**.** J Hepatol 2007; 46: 474-81

•5.Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomised controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.

•6.Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734-39.

Survie

- Cet objectif paraît réalisable, les premières études publiées (17,18) montrant un gain en terme de survie à 12 et 24 mois par rapport aux études de Lo et Llovet (5,6) (tableau).

Probabilité de survie (%)		Publications
12 mois	**24 mois**	**DEB-TACE (billes chargées)**
98	91	Malagari, 2008(17)
93	89	Varela, 2007(18)
12 mois	**24 mois**	**CE conventionnelle**
82	63	Llovet , 2002(6)
57	31	Lo, 2002(5)

•17. Malagari K, Chtzimichael K, Alexopoulou E. transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting bead: results of an open label study of 62 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 2008;31: 269-80.

•18. Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics**.** J Hepatol 2007; 46: 474-81

•5.Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomised controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-71.

•6. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734-39.

Etude multicentrique Hepasphere

(Grosso et al) (19)

- Etude multicentrique
- 50 patients traités par microbilles d'Hepashere (Biosphere) chargées à la doxorubicine ou à l'épirubicine.
- Mortalité à 30 jours : 0% ; à 6 mois : 6 %
- 18% de syndrome post-embolisation modéré et 1 pancréatite
- 31 patients suivis à 6 mois (3 décès, autre traitement chez 12 patients et 4 patients perdus de vue)

Grosso et al, 2008 (critères OMS modifiés EASL)	**Réponse complète**	**Réponse partielle**	**Stable**	**Progression tumorale**
1 mois	48% (24/50)	36% (18/50)	16% (8/50)	0
6 mois	51.6% (16/31)	25.8% (8/31)	_	22.6% (7/31)

•19. Grosso M, Vignali C, Quaretti P et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with drug-eluting microspheres: preliminary results from an Italian multicentre study. Cardiovasc Intervent Radiol 2008.

Etude PRECISION V DC Bead
(Lammer, CIRSE 2008) (20)

- Etude randomisée de phase II
- Comparaison CE aux billes chargées à la doxorubicine DC Bead et CE lipiodolée
- 200 patients (100 par bras)
- 23 centres européens
- 3 séances au maximum (initiale, 2 mois et 4 mois)
- Suivi : 6 mois

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

Etude PRECISION V DC Bead
(Lammer, CIRSE 2008)

- Critères d'inclusion
  - CHC non éligible pour un traitement curatif
  - CHC multinodulaire sans
    - Extension vasculaire
    - Extension extra-hépatique
  - Récidive après résection ou ablation percutanée
  - Etat général ECOG 0 et 1
  - Fonction hépatique préservée : Child A et B
  - Patients en attente de transplantation ne pouvant être transplanté dans les 6 mois

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

Etude PRECISION V DC Bead
(Lammer, CIRSE 2008)

- Critères d'exclusion
  - Autre tumeur primitive
  - Patient précédemment traité par chimio ou radiothérapie
  - Atteinte hépatique évoluée
    - Bilirubine > 3mg/dl
  - Lésion tumorale avancée
    - BCLC classes C et D
    - CHC diffus occupant plus de 50% du foie
  - Contre-indication à l'administration de doxorubicine
  - Contre-indications à l'embolisation hépatique

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

Etude PRECISION V

- Bras billes chargées
  - 2x2 ml de DC Bead chargées avec 37.5 mg/ml de doxorubicine (dose totale 150 mg)
  - 1 flacon de billes 300-500 microns puis 1 flacon de 500-700 microns
  - Embolisation additionnelle autorisés par billes Bead Block !
- Bras CEL
  - Doxorubicine 50-75 mg/m^2 (maxi 150 mg)
  - Embolisation : selon préférence de l'opérateur !
- Technique
  - Microcathéter
  - CE segmentaire
  - Délai de 3 semaines si atteinte bilobaire
  - End-point : stagnation branches de $2^{ème}$ ou $3^{ème}$ ordre

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

Etude PRECISION V : résultats

Taux de réponse à 6 mois	Réponse complète (RC)	Réponse objective (RO) (RC + réponse partielle)	Maladie contrôlée (MC) (réponse objective + stabilité)
DC Bead	**27%**	**52%**	**63%**
CE lipiodolée	**22%**	**44%**	**52%**

Pas de différence significative à 6 mois entre Billes chargées et CEL (p=0.11)

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

PRECISION V : résultats

4 sous-groupes montrant une différence significative ($p<0.05$) en faveur des billes chargées : Child B, ECOG 1, atteinte bilobaire, CHC récidivant = **Stades avancés de CHC**

CHILD B

	RC	RO	MC
DC Bead	25%	44%	63%
CEL	16%	21%	32%

ECOG 1

	RC	RO	MC
DC Bead	37%	63%	0
CEL	14%	29%	32%

BILOBAIRE

	RC	RO	MC
DC Bead	17%	49%	59%
CEL	13%	40%	49%

RECIDIVE

	RC	RO	MC
DC Bead	27%	55%	73%
CEL	15%	31%	54%

PRECISION V : résultats

- Effets indésirables liés à la Doxorubicine
  - Moins de complications avec les billes chargées vs CEL (p=0.0001)
- Effets indésirable sévères
  - Moins de toxicité hépatique avec les billes
  - Moins de complications hémorragiques gastro-intestinales avec les billes
  - Mais un peu plus de complications pancréatiques et vésiculaires avec les billes
  - Abcès et infections, ulcère digestif : même taux pour billes chargées et CEL

•20. Lammer J. Data from the latest drug-eluting bead clinical trial, PRECISION V. CIRSE 2008, Copenhague

Notre expérience préliminaire de la CE aux billes chargées au CHU de Brest

Patients et méthodes

- Etude rétrospective sur une durée de huit mois, de décembre 2007 à juillet 2008
- Menée au CHU de Brest dans les services de Radiologie et d'Hépato-gastroentérologie de l'Hôpital de la Cavale Blanche
- Neuf patients ont été inclus, 7 hommes et 2 femmes (sex ratio =3,5/1) âgés de 58 à 80 ans.

Patients et méthodes

CRITÈRES D'INCLUSIONS :

- diagnostic de carcinome hépatocellulaire établi selon les critères de Barcelone (3)
- carcinome hépatocellulaire récusé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour un traitement curatif chirurgical ou percutané ; récidive de CHC après chimio-embolisation lipiodolée classique
- consentement éclairé à subir la chimio-embolisation

•3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;35:421-30.

Patients et méthodes

CRITÈRES D'EXCLUSIONS :

- Troubles graves de la coagulation (Taux de Prothrombine -TP- inférieur à 50%, plaquettes inférieures à 50 giga/l)
- Cirrhose Child C
- Leucopénie sévère (moins de 3000 GB/mm3) ou sepsis
- Thrombose du tronc porte
- Insuffisance cardiaque ou rénale sévère
- Métastases extra-hépatiques de la tumeur

Patients et méthodes

Caractéristiques des patients inclus (n = 8)

- Age moyen 75.7 (58 à 80 ans)
- Sexe (H/F) 3/1
- Etiologie (virale/alcool/autres) 0/8/0
- Classification de Child (A/B) 6/2
- Albuminémie (moyenne en g/l) 44.8
- Bilirubine (moyenne en micromoles/ml) 42.33
- TP (moyen, %) 70
- AFP en ng/ml (≤10/10-100/≥100) : 4/3/1
- Classification de BCLC (A/B/C) : 6/2/0
- Nombre de nodules (1/1+satellites/2/multifocal) 6/0/2/0
- Taille du plus gros nodule (mm) : 60 (15-60)

Procédure

Matériel classique :

- Microcathéter ++ (Progreat Terumo 2.7 F)
- Diamètre des billes de 500 à 700 microns
- Dose variable entre 37,5 et 150 mg de doxorubicine en fonction de la taille du nodule tumoral et du diamètre des vaisseaux nourriciers
  - Pour Varela (18): la dose de doxorubicine est fonction du taux de bilirubine
  - Pour Del Poggio (21): la dose est fonction de la surface corporelle (100mg/m²)

•18.Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007; 46: 474-81
•21. Del Poggio P, Maddeo A, Zabbialini A, Piti A. chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. J Hepatol 2007; 47: 157-59

Nos résultats préliminaires

Résultats techniques

Réalisation du geste	nombre	Pourcentage (%)
facile	7	87.8
difficile	1	11.1
échec	1	11.1
total	9	100

Tolérance

- Aucune complication majeure
  - Varela, Del Poggio : trouble digestif, fièvre, cholécystite, abcès, décès, réactivation hépatite virale
- Durée d'hospitalisation post-embolisation = 27 heures en moyenne et 48 h maximale
  - Varela 9 jours maximale et 67 heures en moyenne

	effectif	Pourcentage(%)
Douleur	3	37.5
Fièvre	0	0
Ictère	0	0
Abcès	0	0
décès	0	0
Autres	0	0
RAS	5	62.5
Total	**8**	**100**

•18.Varela M, Real MI, Burrel M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads : efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007; 46: 474-81

•21. Del Poggio P, Maddeo A, Zabbialini A, Piti A. chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads. J Hepatol 2007; 47: 157-59

Réponse tumorale

Réponse tumorale à 1 mois	OMS (WHO) (16) Effectif/pourcentage (%)	RECIST (15) Effectif/pourcentage(%)
RC* (réponse complète)	0	0
RP* (réponse partielle)	5 /62.5	4 /50
S (stabilité des lésions)	2 /25	1/12,5
P (progression tumorale)	1/12.5	3 /37,5
NE (non évaluable)	0	0

* : RC + RP = réponse objective

Les critères OMS et RECIST sont peu fiables car ils ne prennent pas en compte la nécrose tumorale. Il faut préférer les critères EASL +++

•15. Duffaud F, Therasse P. Nouvelles recommandations pour l'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides. Bull du Cancer 2000 ; 87 : 881-86
•16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14

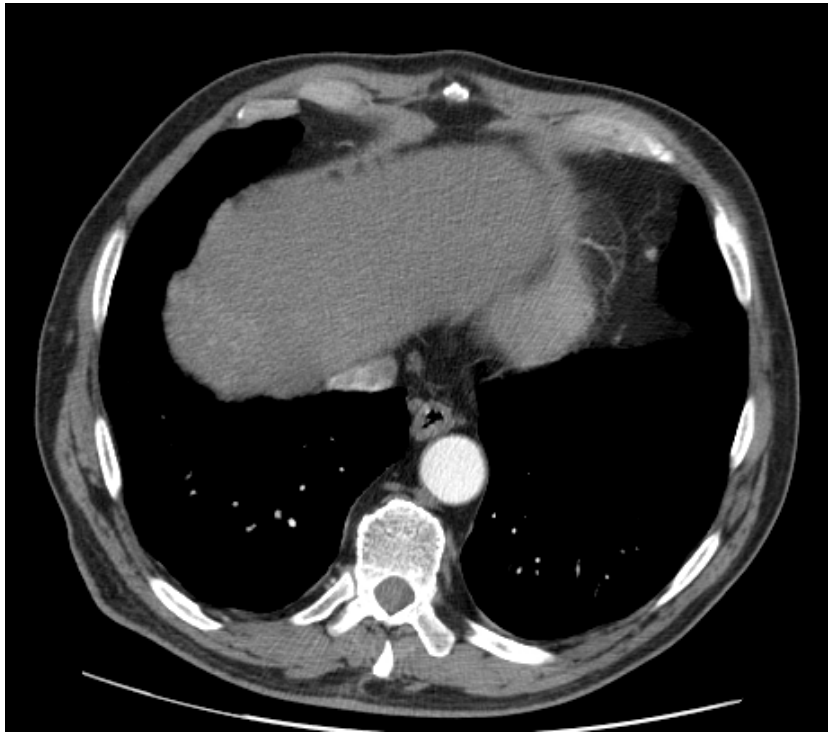
Réponse tumorale

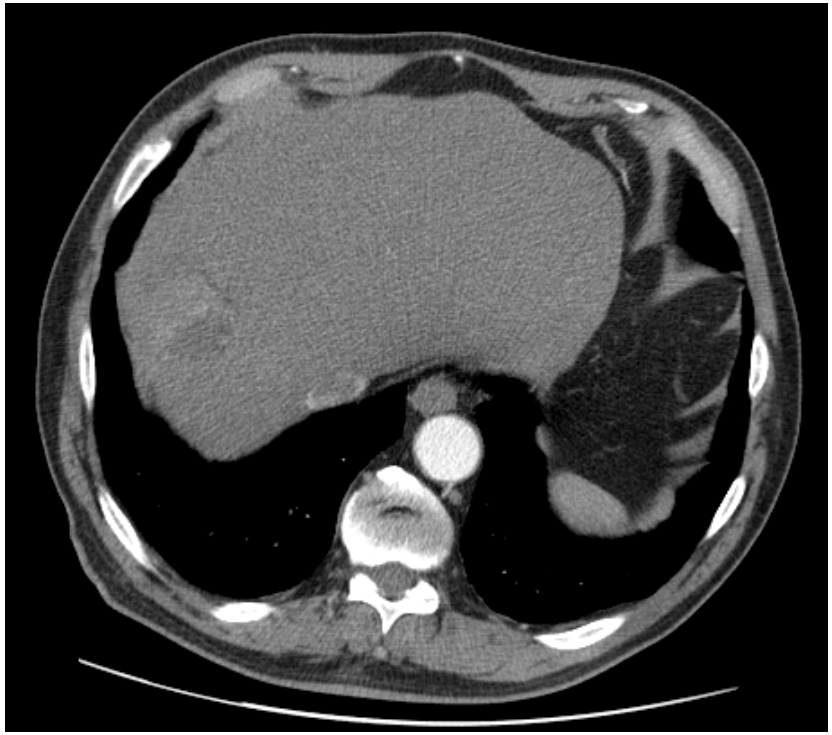
- Evaluation dès la première séance sur une petite série
- 0% de régression tumorale complète (RECIST) mais avec des cas de nécrose tumorale totale non pris en compte par les critères RECIST
  - Malagari a observé 4,8% régression tumorale complète à la 1ère séance
- 62,5% de réponse tumorale partielle
  - Série de Del Poggio : 71%
- 37,5% de progression tumorale
  - Varela : 18,5% ; Malagari : 6,8%
- Fréquence de l'apparition de nouveaux nodules dans notre série

Réponse tumorale biologique

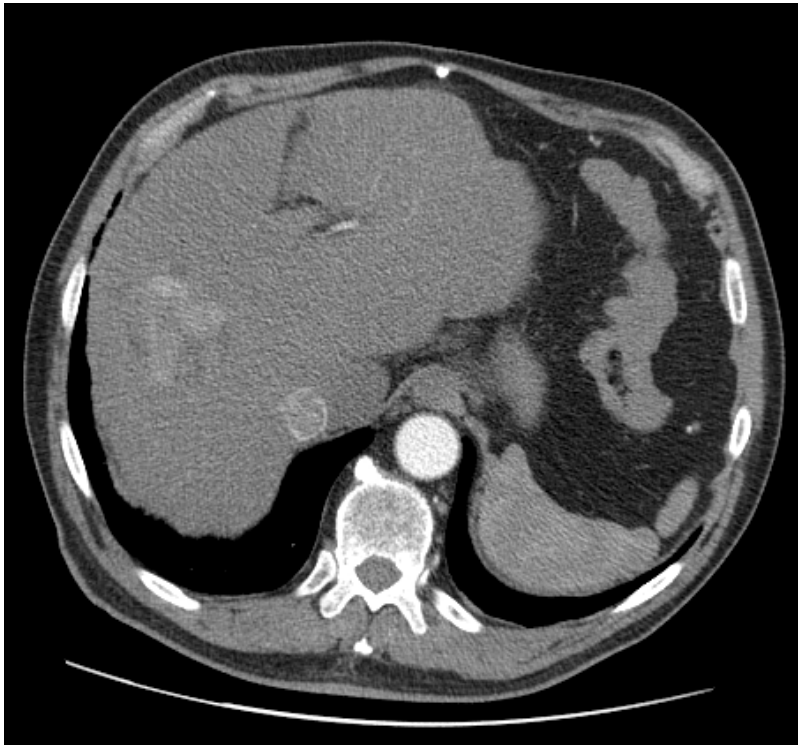
- Nous n’avons pas observé de décroissance significative du taux d’AFP contrairement à Varela et Malagari
- Un cas de détérioration de la fonction hépatique (ischémie à la TDM)
- Augmentation importante du taux d’AFP chez les patients en progression tumorale

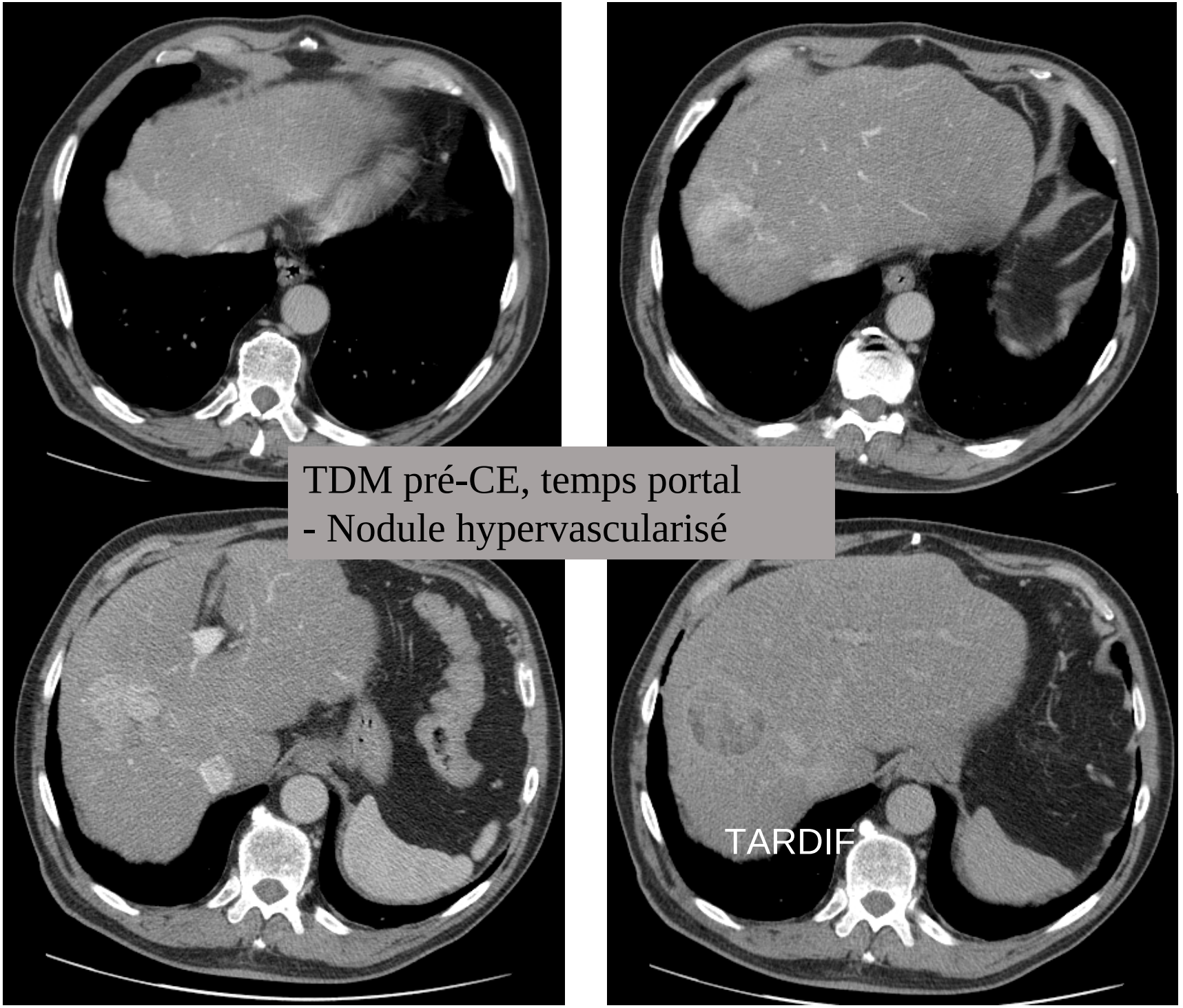
Observation de progression tumorale précoce après CE aux billes chargées

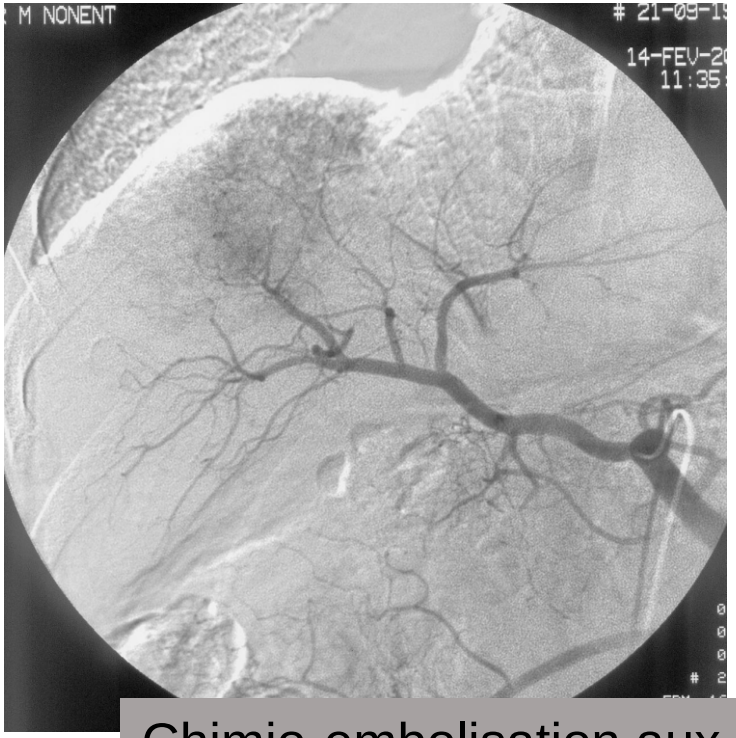


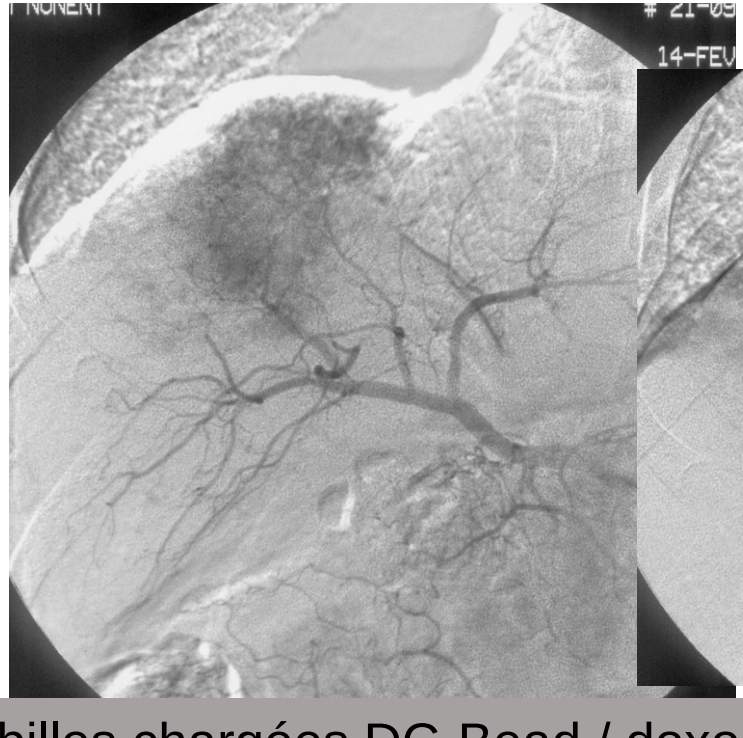


TDM pré-CE, temps artériel
- Nodule hypervascularisé

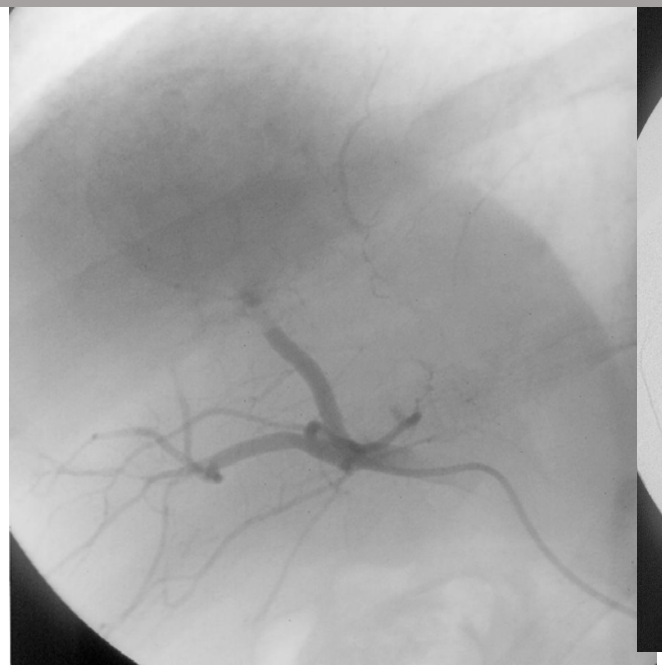


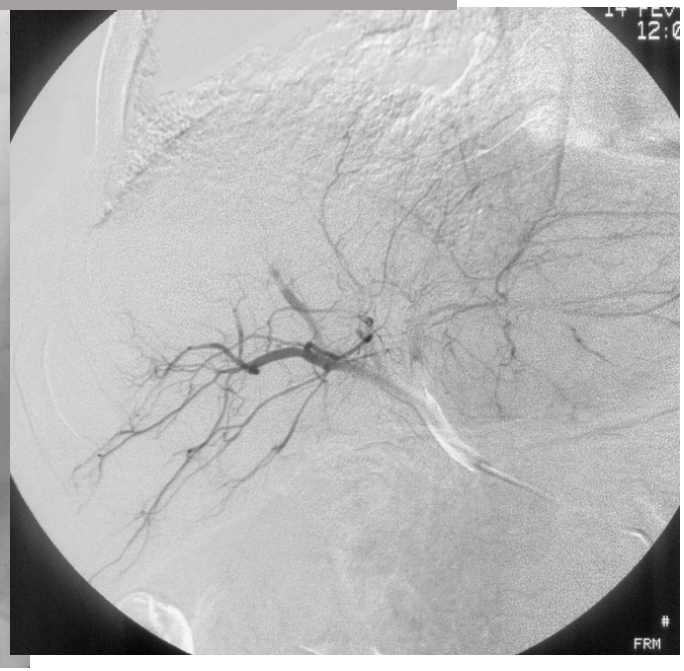

TDM pré-CE, temps portal
- Nodule hypervascularisé
TARDIF

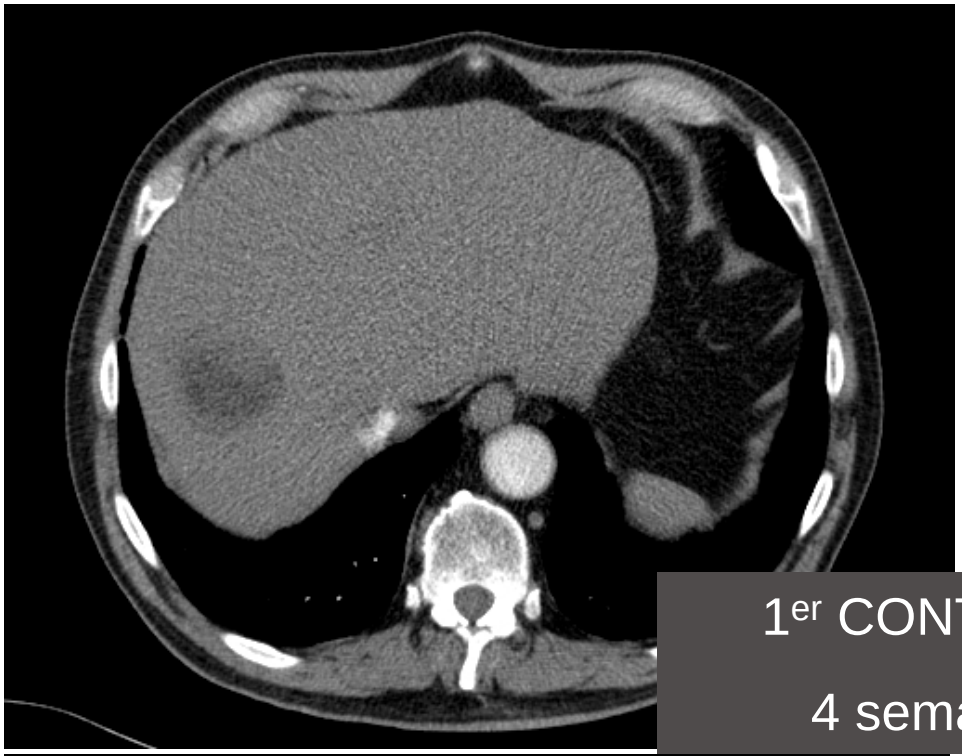


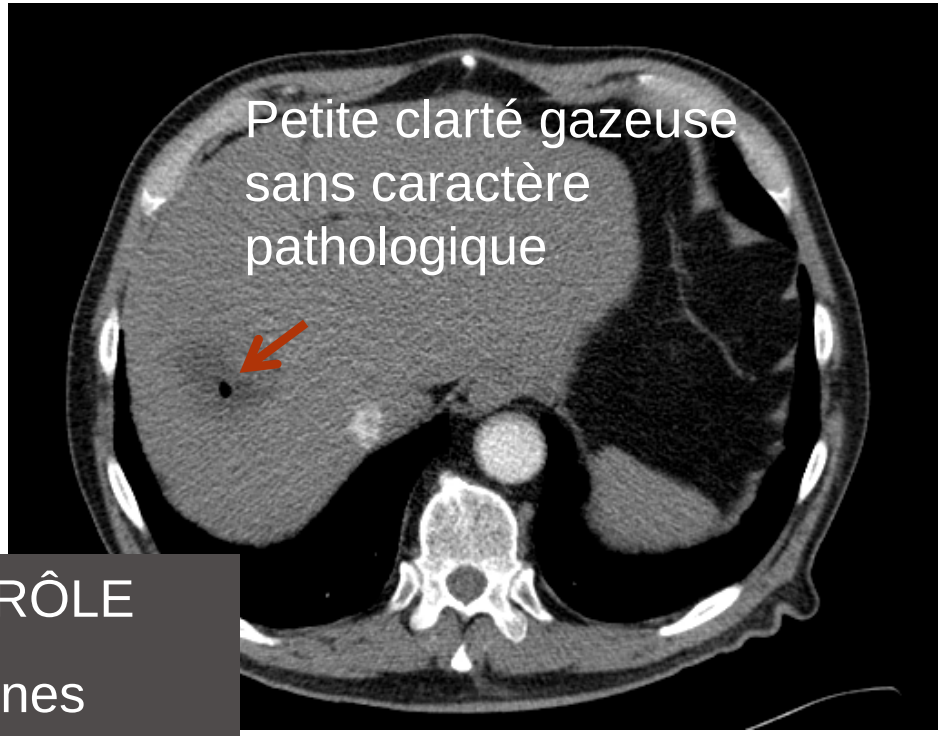


Chimio-embolisation aux billes chargées DC-Bead / doxorubicine



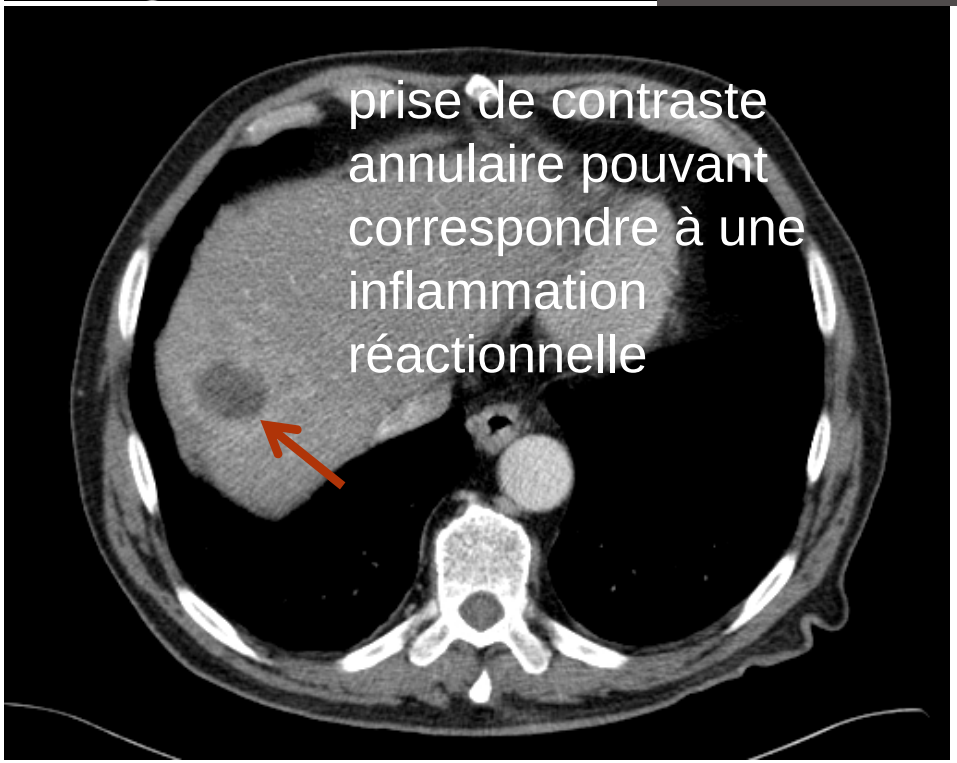


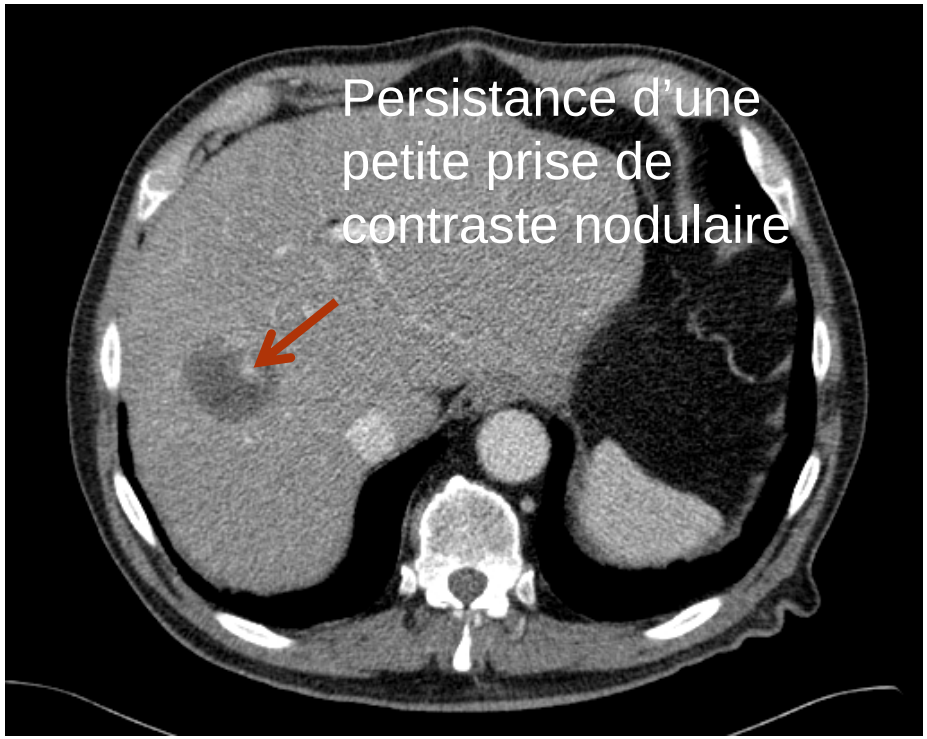


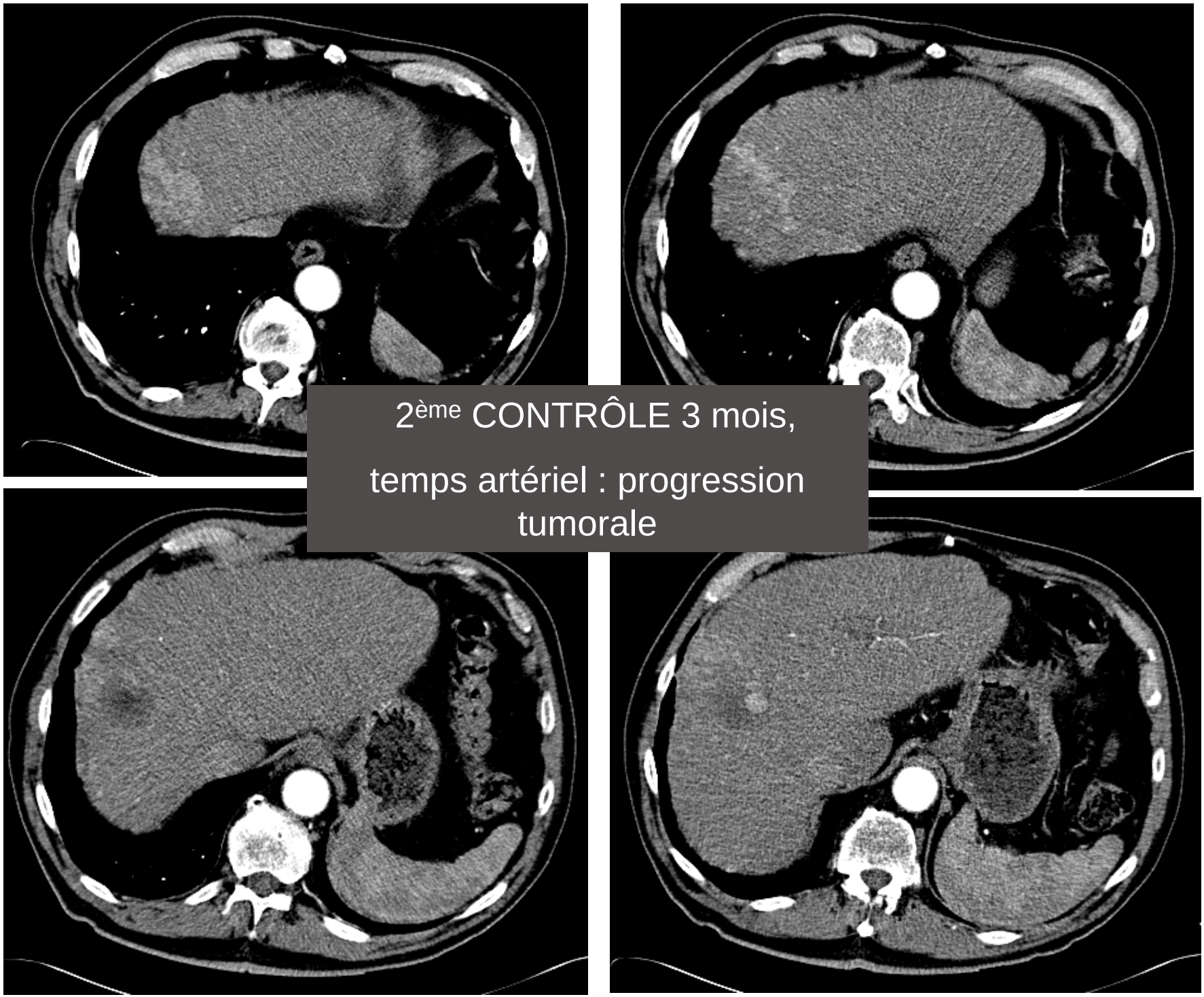


1er CONTRÔLE

4 semaines

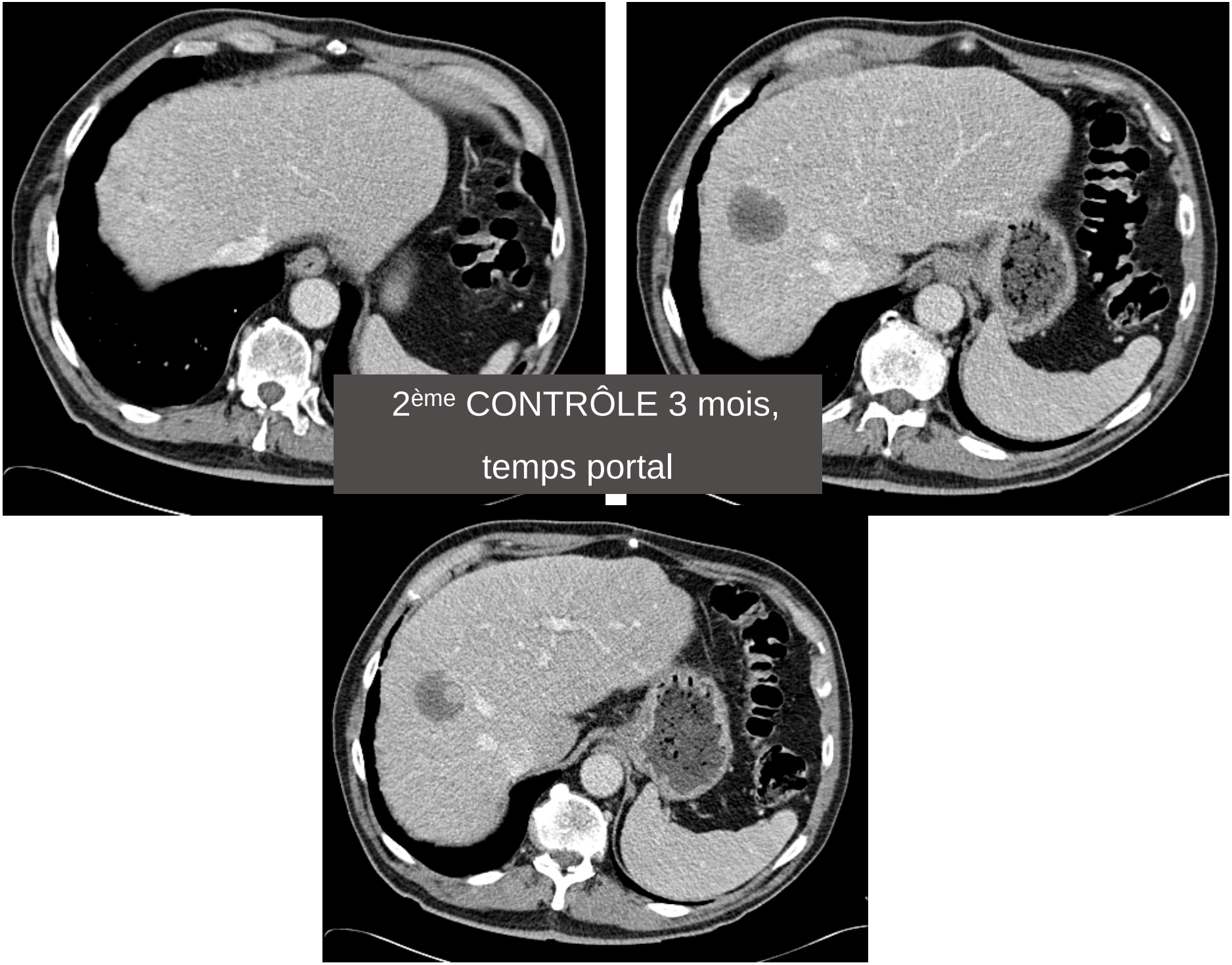






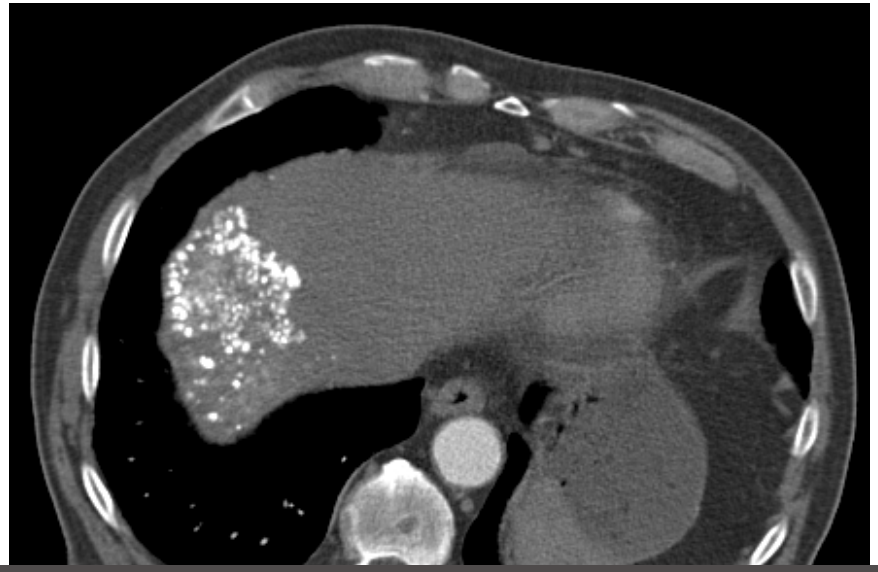
2ème CONTRÔLE 3 mois,

temps artériel : progression tumorale

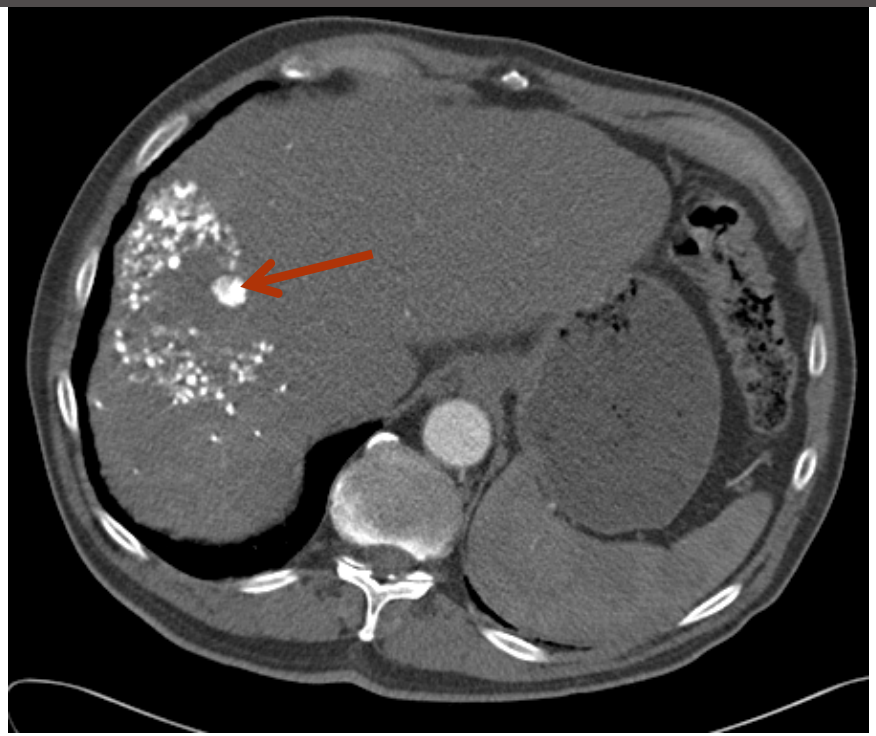


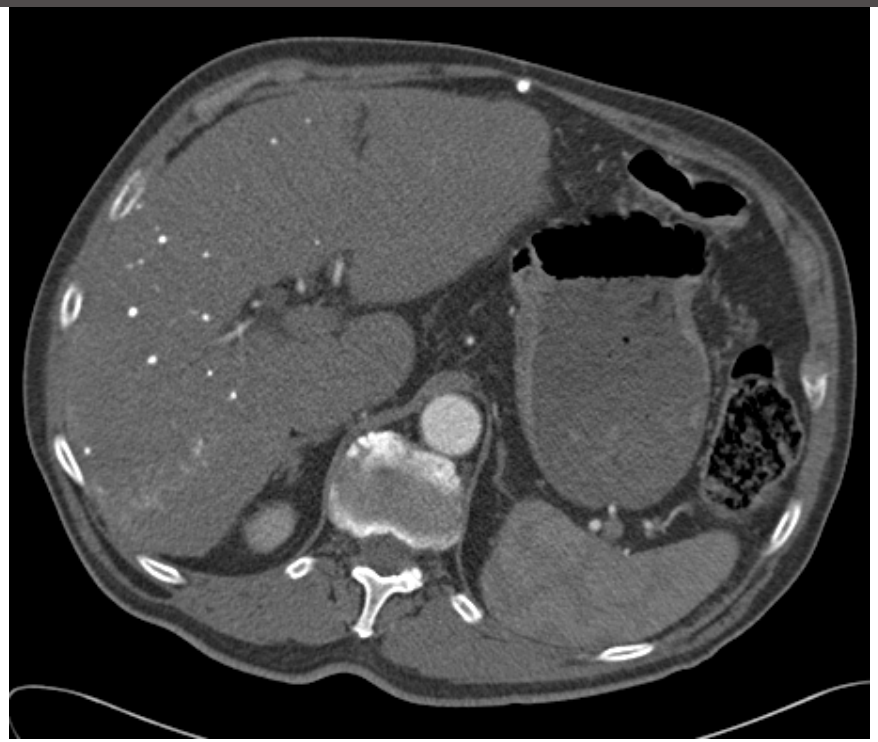
2ème CONTRÔLE 3 mois,

temps portal



Contrôle TDM après réalisation d’une chimio-embolisation classique : captations lipiodolées des lésions tumorales et notamment du nodule mural





Conclusion

- La CE aux billes chargées est une technique probablement d'avenir pour le traitement palliatif des CHC mais actuellement il n'y a pas de différence significative de réponse tumorale comparativement à la CE lipiodolée (étude Precision V)
- Les billes chargées semblent plus efficaces sur les CHC à un stade avancé
- La tolérance des billes chargées parait meilleure que la CEL
- Conceptuellement, le CHC intermédiaire plurifocal ne semble pas être la meilleure indication des billes chargées mais c'est pourtant l'indication qui semble se dégager
- Nécessité de mieux définir les paramètres techniques de réalisation : taille optimale des billes (plus petites ?), niveau de cathétérisme (moins distal pour ne pas méconnaître de petites branches alimentant la tumeur ?), dose délivrée (dilution des billes pour permettre de délivrer le maximum de la dose de doxorubicine ?)

Annexe 1 : Score de Child-Pugh

CLASSE A : score 5 ou 6
CLASSE B : score 7 – 9
CLASSE C : score 10 – 15

	1	2	3
ASCITE	**ABSENTE**	**MODEREE**	**ABONDANTE**
ENCEPHALOPATHIE	**ABSENTE**	**OBNUBILATION**	**COMA**
BILIRUBINEMIE (µmol/L)	**< 35**	**35-50**	**> 50**
ALBUMINEMIE (g/L)	**> 35**	**28-35**	**< 28**
TP (%)	**> 50**	**40-50**	**< 40**

Annexe 2 : Stades d'Okuda

Classification d'Okuda (Cancer 1985 ; 56 : 918-28)

	Taille > 50% (+) (-)	**Ascite** (+) (-)	**Albumine** < 30 g/l (+) (-)	**Bilirubine** > 30 mg/l (+) (-)
Stade				
I	(-)	(-)	(-)	(-)
II	1 ou 2 (+)			
III	3 ou 4 (+)			

Pronostic : médiane de survie : stade I 8,3 mois, stade II 2,0 mois, stade III 0,7 mois.

Annexe 3

Stades BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

Stades A et B : tous les critères doivent être remplis ; Stades C et D : un seul critère suffit.

STADE		OMS	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
Stades précoces	A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP, bili N
	A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bili N
	A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stade intermédiaire	B	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
Stade évolué	C	1-2	Invasion vasculaire, métastases	I-II	Child-Pugh A-B
Stade terminal	D	3-4	indifférente	III	Child-Pugh C

Annexe 4
Indice de l'état général ECOG

Index ECOG

Cet indice sert habituellement pour la description de l'état du malade.

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exerecer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais pouvant ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

ESTAT'PERSOS

Pr J.F. HERON
Faculté de Médecine de Caen
France

Cancérologie générale
Dernière modification
10 Septembre 2006

Annexe 5 Critères RECIST et OMS

RECIST | OMS (WHO)

	RECIST (20)	OMS (WHO) (21)
Réponse complète (RC)	Disparition complète de toutes les lésions cibles après traitement	Disparition complète des lésions connues et pas de nouvelle lésion à 2 contrôles espacés d'au moins 4 semaines
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres	Plus de 50 % de réduction tumorale de toutes les lésions mesurables à 2 contrôles espacés d'au moins 4 semaines
Stabilité (S)	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.	Ni RC, ni RP, ni P
Progression (P)	Augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions	Plus de 25 % d'augmentation de taille d'au moins une lésion mesurable ou apparition de nouvelles lésions

Annexe 6
Critères EASL pour le suivi (3)
(le critère principal est le rehaussement artériel des lésions et non plus la taille)

Nodules	Patients
A : Pas de tumeur active vue en TDM	RC : Réponse complète de tous les nodules
B : < 30% de tumeur active en TDM	RP : Réponse partielle : >50% de diminution du rehaussement de toutes les lésions
C : 30-50% de tumeur active en TDM	S : Stable
D : > 50% de tumeur active	P : Progression

•3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001;35:421-30.